

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory

Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Tereza Rydzyková

Klinické a experimentální využití ketaminu v psychiatrii

Clinical and experimental use of ketamine in psychiatry

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: MUDr. Filip Tylš

Praha, 2015

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 11.8.2015

Poděkování:

Ráda bych poděkovala MUDr. Filipu Tylšovi za cenné rady, věcné připomínky a vstřícnost při konzultacích a vypracování bakalářské práce. Dále patří poděkování Janu Tichému za kontrolu bakalářské práce.

Abstrakt:

Ketamin je antagonistou NMDA receptoru, který se využívá v medicíně především jako anestetikum. Tato práce se zabývá využitím ketaminu v psychiatrickém výzkumu. Po stručné kapitole přibližující farmakologii a neurobiologické působení této látky, následuje hlavní část zabývající se v první části využitím ketaminu jako možného nového léčiva s antidepressivním účinkem. Jsou popsány preklinické i klinické studie dokládající účinnost této látky; dále jsou rozebrány neurobiologické podklady antidepressivního působení. Druhá část rešerše se věnuje využití ketaminu jako farmakologického modelu psychózy. Taktéž jsou nastíněny publikované animální studie i studie podávající ketamin zdravým dobrovolníkům a schizofrenním pacientům. Následně je nastíněn neurobiologický mechanismus, kterým ketamin psychotický stav vyvolává.

Klíčová slova:

Ketamin, NMDA receptor, schizofrenie, farmakorezistentní deprese, model psychózy, antidepressivum

Abstract:

Ketamine (NMDA receptor antagonist) is used primarily as an anesthetic in medicine. This paper deals with the use of ketamine in psychiatric research. A brief section approaching pharmacology and neurobiological effects of this substance, is followed by the main essay dealing within the first part with the use of ketamine as a potential new antidepressant drug. Preclinical and clinical studies demonstrating the effectiveness of this substance are described. Then neurobiological mechanisms underlying antidepressant action of ketamine are discussed. The second part of this review focuses on the use of ketamine as a pharmacological model of psychosis. Also published animal studies and studies administering ketamine in healthy subjects and schizophrenic patients are outlined. Subsequently neurobiological mechanism by which ketamine induces a psychotic state is proposed.

Key words:

Ketamine, NMDA receptor, schizophrenia, treatment-resistant depression, model of psychosis, antidepressant drug

OBSAH:

0. Úvod.....	1
1. Ketamin – obecné souvislosti.....	2
1.1. Farmakologie.....	2
1.2. Neurobiologie.....	3
2. Využití ketaminu k modelování psychotických stavů.....	4
2.1. Epidemiologie a patofyziologie psychózy.....	4
2.2. Modelování psychózy.....	5
2.2.1. NMDA antagonisté jako model.....	5
2.2.2. Další farmakologické modely.....	5
2.3. Studie propsychotického účinku ketaminu.....	5
2.3.1. Animální modely.....	5
2.3.2. Studie s lidskými subjekty.....	6
2.4. Neurobiologie psychomimetického působení ketaminu.....	8
2.4.1. Neurochemické změny.....	8
2.4.2. Mechanismy účinku na úrovni kortikálních a subkortikálních struktur.....	9
2.4.3. Změny na buněčné úrovni.....	10
2.4.3.1. Molekulární podstata ovlivnění inhibičních GABA interneuronů.....	10
2.4.3.2. Změny v expresi genů.....	10
2.4.3.3. Změny v metabolismu.....	11
2.5. Limitace ketaminového modelu psychózy.....	11
3. Využití ketaminu v léčbě deprese.....	12
3.1. Epidemiologie a patofyziologie deprese.....	12
3.2. Studie antidepresivního účinku ketaminu.....	13
3.2.1. Preklinické studie.....	13
3.2.2. Klinické studie.....	13
3.3. Neurobiologie antidepresivního působení ketaminu.....	15
3.3.1. Změny na úrovni neuronálních sítí vyvolané ketaminem.....	16
3.3.2. Změny v neurotransmisi vyvolané ketaminem.....	16
3.3.3. Buněčné změny vyvolané ketaminem.....	16
3.3.3.1. BDNF.....	17
3.3.3.2. mTOR.....	18
3.3.3.3. GSK-3.....	18
3.3.3.4. eEF2.....	18
3.3.4. Biomarkery predikující odpověď na léčbu ketaminem.....	19
3.4. Potenciální (cíle) směřování výzkumu antidepresivní terapie.....	19
4. Závěr.....	21
5. Literární zdroje.....	24
6. Ostatní zdroje.....	31

Úvod

Ketamin je nekompetitivním antagonistou NMDA (N-methyl-D-aspartátových) receptorů, nicméně kromě glutamatergního ovlivňuje i celou řadu dalších neurotransmiterových systémů. Jeho medicínské využití bylo především dříve velice široké; od roku 1970, kdy byl schválen americkým úřadem FDA (Food and Drug Administration), byl používán jako anestetikum s výbornými analgetickými vlastnostmi. Také má mírné sympatomimetické účinky (např. zvýšení krevního tlaku, zrychlení srdeční akce) a nezpůsobuje útlum dechu, jako některá jiná anestetika. Dnes se používá především v pediatrii, stomatochirurgii a popáleninové medicíně. Ketamin má kromě anestetických účinků i účinky analgetické, antidepresivní, anxiolytické. Jeho specifikem jsou psychomimetické (napodobující psychózu) účinky objevující se již v subanestetických dávkách ¹. Už záhy po výrobě ketaminu byly rozpoznáno, že způsobuje alterace ve vnímání jinak psychicky zdravých subjektů podobné psychóze ¹; kvůli této své charakteristice začal být ketamin velice záhy zkoumán na poli psychiatrie, ale i zneužíván rekreačně jako droga k navození halucinatorních stavů ².

Psychiatrický výzkum ketaminu se ubírá dvěma směry: jednak se využívá k modelování pozitivních a negativních příznaků schizofrenie a později se začaly studovat i jeho pozitivní vliv na afektivitu. První zmíněné využití ketaminu v psychiatrii je zacíleno k experimentálnímu odhalení patofyziologie heterogenního psychotického onemocnění - schizofrenie. Bližší poznání patofyziologie by mohlo významně přispět k nalezení nových léčiv. Na preklinické testy antipsychotických farmak je nutné mít validní model, na kterém by bylo možné testovat případné budoucí léky, a ketamin zvládá z dostupných farmak nejvěrněji napodobovat tuto těžkou poruchu a model ketaminem navozené psychózy je tedy jedním z nejrozšířenějších. Studie tohoto zaměření jsou prováděny na zvířatech i lidských subjektech a sledovány jsou různé parametry (behaviorální vzorce experimentálních zvířat ³, kognice ⁴, percepce ¹, EEG ⁵, biologické markery ⁶). Druhé uplatnění ketaminu v psychiatrickém odvětví je zaměřené na jeho studium a následné zavedení ketaminu jako antidepresiva do lékařské praxe. Preklinické ⁷ a klinické ⁸ studie odhalily jeho rychlé a silné antidepresivní účinky. Podstatné je, že funguje i u jinak farmakorezistentních pacientů s unipolární^a i bipolární^b depresivní poruchou ^{9,8}. V kontextu použití ketaminu jako antidepresiva, ale panují určité obavy pramenící z některých jeho charakteristik. Ketamin, jak již bylo zmíněno, vyvolává stav podobný psychóze, ne všichni pacienti s afektivní poruchou jsou tedy vhodní pro tuto léčbu. Dalším problémem je především zaznamenané zneužívání ketaminu a jistý potenciál vyvolat závislost ^{2,10}. Ketamin má nicméně pro obě tato použití vhodné farmakologické vlastnosti a jeho účinnost v obou psychiatrických aplikacích je podložena řadou studií ^{11,3,12,9}.

Je velice zajímavým faktem, že jediná látka je schopna jak vyvolat příznaky psychiatrického onemocnění, tak pomoci v léčbě jiné psychiatrické choroby. Tento paradox mě osobně velice zaujal, a proto se v této práci chci věnovat mechanismům podkládajícím tyto schopnosti ketaminu.

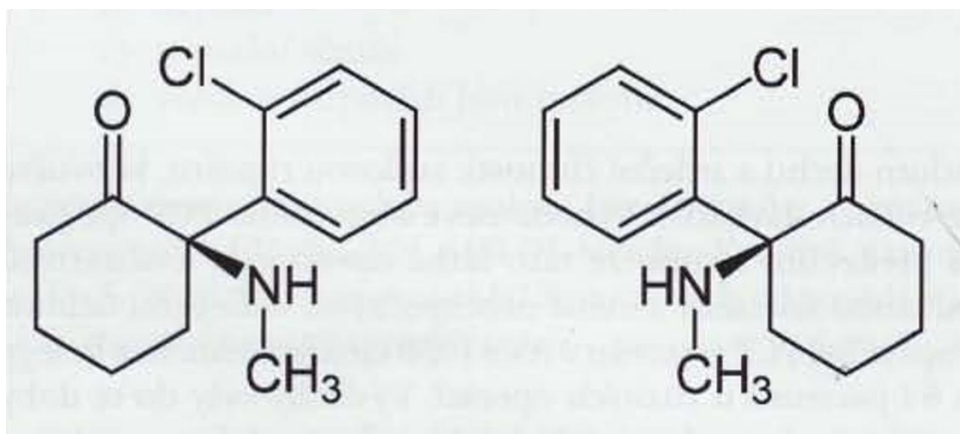
^a Unipolární deprese je afektivní porucha, při které se objevují období deprese střídaná remisí.

^b Bipolární deprese či bipolární afektivní porucha je onemocnění, při kterém se objevují epizody deprese a mánie, střídající období remise.

1. Ketamin – obecné souvislosti

1.1. Farmakologie

Ketamin, chemicky (RS)-2(o-chlorofenyl)-2-methylamino-cyklohexanon, je bílá krystalická rozpustná látka připravená v roce 1962 v laboratoři profesora Stevensona v Detroitu. Je chemicky podobný fencyklidinu (PCP) a má také analgosedativní a psychomimetické účinky.



Obr. 1 R(-)-ketamin a S(+)-ketamin (převzato z Fujaková et al., 2010)

K vyvolání anestézie se používají dávky v rozmezí 1-4,5 mg/kg (i.v.)¹³. Anestézie navozená ketaminem je kvalitativně odlišná od běžných anestetik; stav po aplikaci ketaminu byl označen jako „disociativní“, protože ketamin působí rozpojení - disociaci - fyziologicky propojených neuronálních okruhů (např. disociace mezi thalamo-neokortikálním a limbickým systémem¹⁴). Díky tomuto rozpojení je zabráněno zpracování některých senzorických podnětů (např. bolestivých) mozkovou kůrou a subjekty pod vlivem ketaminu popisují v extrémních případech i oddělení těla a mysli¹. Antidepresivní a psychomimetické účinky vyvolávají již dávky řádově nižší, subanestetické (obvykle kolem 0,5 mg/kg i.v.^{12, 15}). Dávkování u animálních modelů se značně liší; ve studiích se pohybuje mezi 2-160 mg/kg^{7, 16, 17}. Ketamin má ve své molekule jeden chirální uhlík – existuje tedy ve dvou enantiomerech: R(-)-ketamin a S(+)-ketamin. R(-)-ketamin je farmakologicky účinnějším izomerem; více potencuje antidepresivní účinky než S(+)-ketamin¹⁸. V medicíně se ale obvykle používá racemická směs ketaminu. Ketamin lze aplikovat různými způsoby, mezi které patří: intravenózní, perorální, intranasální či intramuskulární podání. Lidským subjektům se experimentálně nejčastěji administruje intravenózně; infúze se ve studiích sledujících antidepresivní efekt provádí obvykle postupně (obvykle během 40 minut^{15,4}), ve výzkumech modelujících psychózu bývá úvodní dávka podána jako bolus^c¹. Tento způsob podání má tu výhodu, že nevzniká tak velký podíl hlavního metabolitu ketaminu – norketaminu, který je méně aktivní¹⁹. Intramuskulární aplikace je využívána kvůli rychlé absorpci ketaminu (2-17 min) a vysoké biologické dostupnosti látky (93%)¹⁹. Orální administrace je nevýhodná, vzhledem k malým koncentracím ketaminu v plasmě; po průchodu játry je totiž velká část ketaminu přeměněna na metabolit norketamin¹⁹. Navíc u perorálního podání byla zaznamenána velká latence nástupu antidepresivních účinků²⁰. Intranasální cesta se v kontextu antidepresivního použití zdá být výhodná především díky snížení nepříjemných psychomimetických efektů ketaminu oproti i.v. podání⁸⁹.

^c Bolus je nárazově podaná dávka.

1.2. Neurobiologie

- Ketamin ovlivňuje následující neurotransmiterové systémy CNS:
 - *Glutamatergní*: následkem blokády NMDA receptoru dochází ke zvýšení extracelulární koncentrace glutamátu v různých částech mozku, např. nárůst v kortexu o 40% ²¹ či o 120 % v nucleus accumbens ³.
 - *Serotonergní*: je zdokumentováno zvýšení hladin 5-HT po podání ketaminu ²². V jiném výzkumu ale nedošlo k vyplavování serotoninu ve frontálním kortexu v důsledku aplikace ketaminu ⁷.
 - *Dopaminergní*: pozorován byl značný nárůst (až o 200%) extracelulárního dopaminu po podání ketaminu ²³. Dále byla zaznamenána vyšší koncentrace HVA (homovanilová kyselina), tedy metabolitu dopaminu ²².
 - *Noradrenergní*: podání ketaminu vede ke zvýšení výdeje norepinefrinu v hippocampu ²².
 - *Cholinergní*: v závislosti na dávce ketaminu je stimulován výdej acetylcholinu v kortexu ¹⁶.
 - *GABAergní*: po aplikaci ketaminu dochází k významnému narušení syntézy GABA kyseliny a snížení její koncentrace ⁶.
- Afinita k receptorům:
 - Nejvýraznější vazbu má ketamin k NMDA receptoru, váže se dovnitř iontového kanálu, který tento receptor tvoří a nekompetitivně tedy blokuje jeho funkci.

NMDA receptor řadíme k iontovým glutamátovým receptorům. Iontový kanál receptoru je v klidovém stavu blokován Mg^{2+} ionty. Aktivace receptoru probíhá navázáním jeho agonistů - glutamátu a glycinu - a po konformační změně se otevírá iontový kanál, kterým proudí Ca^{2+} do buňky. (Detailněji rozpracováno v práci Vyklický et al. ²⁴)

- Ketamin ale není selektivní pouze pro NMDA receptory, dále ovlivňuje receptory:
 - Serotoninové 5-HT₂ ²⁵
 - Dopaminové D₂ ²⁵
 - GABA A (Fujaková et al. 2010 ²⁶, podle Hevers et al., 2008)
 - Opioidní μ a κ (Fujaková et al. 2010 ²⁶, podle Hirota et al., 1999)
 - muskarinní cholinergní (Fujaková et al. 2010 ²⁶, podle Abelson et al., 2006)

Neurobiologická působení ketaminu relevantní pro jeho antidepresivní a psychomimetické charakteristiky jsou popsána v jednotlivých kapitolách.

2. Využití ketaminu k modelování psychotických stavů

2.1. Epidemiologie a patofyziologie psychózy

Psychóza je definována jako „stav, při kterém dochází ke hrubé poruše kontaktu s realitou; realita je chybně vnímána nebo interpretována.“²⁷ Psychóza narušuje psychické funkce na úrovni myšlení, vnímání, emotivity i jednání. Symptomy psychotických stavů lze je rozdělit na:

Pozitivní:

- Halucinace
 - o Vizuální (halucinace, iluze, synestezie^d)
 - o Sluchové (nejčastěji tzv. hlasy)
 - o Somatické (změněné vnímání vlastního těla, opouštění těla)
- Bludy (kontrolovanosti, ovlivňování...)
- Intrapsychické halucinace (pocity vkládání a odnímání myšlenek)
- Desorganizace myšlení a řeči
- Katatonní příznaky^e

Negativní:

- Emoční oploštění
- Alogie^f
- Abulie^g a apatie^h

Kognitivní:

- Poruchy paměti, pozornosti (hypoprosexie), plánování

Hlavním zástupcem a zároveň jednou z nejzávažnějších a také nejsložitějších psychických poruch je schizofrenie. Její prevalence se uvádí mezi 0,5-1,6%²⁷. Schizofrenie je velice heterogenní onemocnění doposud neznámé etiologie. Existuje ale celá řada hypotéz zabývajících se její etiopatogenezi²⁷. Byly vytvořeny teorie předpokládající majoritní postižení pouze některých neurotransmiterových systémů, zřejmě je ale toto onemocnění poruchou velice komplexní, postihující neurotransmiterové systémy a funkčně-anatomické okruhy celého centrálního nervového systému. V úvahu připadá také řada faktorů genetických, environmentálních či neurovývojových^{27, 28}.

Klasickou teorií je *dopaminová hypotéza schizofrenie*, předpokládající narušení dopaminové transmise v mesolimbické dráze, které způsobuje pozitivní příznaky, a také dysfunkci dopaminergního přenosu mesokortikálně, vyvolávající negativní příznaky²⁹. Novější hypotézou je *hyperglutamatergní teorie schizofrenie* předpokládající hypofunkci NMDA receptoru s následným hyperglutamatergním stavem^{30, 31}. Dochází k dysfunkci NMDA receptorů na parvalbumin-pozitivních inhibičních GABA interneuronech v thalamu a kůře a tedy ke ztrátě zpětnovazebné kontroly excitační transmise³². Dopaminová dysfunkce je v tomto konceptu uvažována sekundárně k primární glutamatergní dysfunkci. Tuto teorii podporuje řada studií dokládajících změny v glutamatergním systému u pacientů se schizofrenií: např.: bylo zdokumentováno narušení exprese podjednotek glutamátových receptorů v mnoha oblastech mozku³³. Dalším potvrzením zásadní role NMDA receptorů v patofyziologii schizofrenie je recentně popsání onemocnění, tzv. NMDA encefalitida. Jedná se o autoimunitní onemocnění s tvorbou autoprotilátek proti NMDA receptorům,

^d Synestézie je vnímání podnětu jinou modalitou (např. slyšení barev)

^e Katatonie znamená abnormální pohyby např.: stereotypní pohyby končetin, mimika a grimasování, nebo naopak ztuhnutí (stupor).

^f Alogie = ochuzení řeči

^g Abulie = nedostatek vůle

^h Apatie = netečnost

kteře se klinicky projevuje psychotickými příznaky a často bývá diagnostikováno jako schizofrenie ³⁴.

V současné době neexistuje kauzální terapie psychóz. Ke zmírnění příznaků a zlepšení kvality života se používá symptomatická léčba – typická či atypická antipsychotika. Současné používané antipsychotika mají řadu nežádoucích účinků (např. sedace, extrapyramidové příznaky, sexuální dysfunkce a hormonální poruchy, poruchy metabolismu, nežádoucí sympatomimetické účinky ²⁷), proto je žádoucí hledat nová potenciální farmaka pro léčbu psychóz. Hlavní cestou vývoje nových léků jsou animální farmakologické modely psychóz.

2.2. Modelování psychózy

2.2.1. NMDA antagonisté jako model

Již záhy po zavedení NMDA antagonistů do lékařské praxe, začaly být používány i v psychiatrii, a to díky svým psychomimetickým vlastnostem. Tyto látky dokáží napodobovat psychózu, ale stav jimi vyvolaný nese ještě další charakteristiky, především negativní vliv na motoriku a kognici ^{1, 4}. Ketamin je tedy dobrým farmakologickým modelem pozitivních (především vizuální a somatické halucinace) i některých negativních (útlum) symptomů schizofrenie ¹. Kromě ketaminu se k modelování těchto stavů používají tedy i fencyklidin (PCP) ^{35, 36} a dizocilpin (MK-801) ^{37, 38}.

Studium modelů tak komplexní poruchy jako je psychóza je složitým problémem, ale NMDA antagonisté se ukazují být v současnosti nejvhodnějším farmakologickým animálním i humánním modelem psychózy; napodobují behaviorální, neuronální i elektrofyziologické změny pacientů trpících schizofrenií.

2.2.2. Další farmakologické modely

Kromě látek ovlivňujících glutamatergní neurotransmisí (glutamatergní model schizofrenie) se používají i další látky s propsychotickým potenciálem především amfetamin (dopaminergní model) a serotoninergní halucinogeny (např. psilocybin); modelují ale především pozitivní symptomatiku. Tyto modely vyvolávají kvantitativně i kvalitativně odlišné změny oproti ketaminu, jak dokládají následující příklady. Psilocybin nevyvolává tak silný pocit depersonalizace a tak mohutné narušení kognitivních funkcí, naopak vizuální iluze byly pozorovány výrazněji než u jiných modelů ³⁹. Efekt na pohyb je u psilocybinu opačný, než ten pozorovaný u ketaminu; vyvolává hypolokomoci ⁴⁰. Amfetamin také narušuje PPI jako ketamin ⁴¹, ale vykazuje jinou metabolickou aktivitu ³⁷. Dále amfetamin způsobuje odlišné EEG změny než glutamatergní model: zvýšení pomalé aktivity ve frontálním a temporálním kortexu a snížení beta aktivity v celém kortexu, snížení fronto-temporálních a fronto-parietálních koherencí v levé hemisféře; zaznamenané změny jsou menší, než ty vyvolané ketaminem ⁵.

2.3. Studie propsychotického účinku ketaminu

2.3.1. Animální modely

Nejčastěji se jako animální model používají hlodavci (potkani ^{42, 43} a myši ³⁷), dále pak primáti ⁴⁴. Účelem těchto modelů je především preklinické testování farmakodynamiky a kinetiky nových antipsychotik. Dále pak hlubší porozumění patofyziologii psychotického stavu, k čemuž slouží např. studium biologických korelátů schizofrenie, histologické preparáty mozku či mikrodialýza¹. K modelaci akutní psychózy se v animálních modelech používají obvykle dávky

¹ Mikrodialýza je invazivní metoda, kde je zavedena mikrodializační katetr do mozkové tkáně a následně je prováděn

2-100 mg/kg^{16, 41}, u nejčastějšího modelu - hlodavců - často podávány intraperitoneálně¹⁶. Účinky jsou vyhodnocovány na základě dobře popsanych etologických paradigmat, jako je např. kvantifikace pohybu. Ta se měří na základě pohybu zvířete v *testu otevřeného pole* (*open field test* = *OFT*), kdy je zvíře umístěno v boxu a zaznamenává se celková vzdálenost, kterou zvíře uběhne za stanovený čas^{17, 45}. Při OFT se také sleduje tzv. *thigmotaxe* (korelát úzkosti), tedy míra s jakou se zvíře vyskytuje v periferních částech arény, což je pro zvířata přirozené chování¹⁷. Dalším sledovaným parametrem je *stereotypní chování*, při němž zvířata vykazují určité pohybové vzorce, jako jsou pohyby hlavou (tzv. head twitch) či celým tělem (tzv. wet dog shakes) či ataxie³⁷. Oba tyto parametry slouží jako model pozitivních příznaků schizofrenie. Velice používaným testem je *prepulzní inhibice úlekové reakce* (*PPI; prepulse inhibition of acoustic startle reaction*), která simuluje poruchy zpracování informací u schizofrenie (narušení sensorimotorického gatingu)⁴⁶. Princip spočívá v hodnocení míry úlekové reakce na nečekaný stimul (např. zvukový)⁴⁶. Tato reakce je za normálních okolností zmírněna, pokud tomuto stimulu předchází „prepulz“ (zvukový podnět nad prahem šumu, ale menší než následný stimul)⁴⁶. K tomuto oslabení úlekové reakce nedochází v animálních⁴¹ farmakologických modelech ani u psychotických pacientů⁴⁷.

U animálních modelů ketamin vyvolává téměř okamžité behaviorální účinky, mezi které patří: hyperlokomoce, stereotypní chování, mírná ataxie³. Nárůst pohybu stejně jako stereotypie byl pozorován krátce po administraci (5 minut) a trval zhruba 40minut (při dávce 25 mg/kg)³. Téměř hodinu pak byla patrná ataxie zvířat³. U chronické aplikace ketaminu (25 mg/kg po 7 dní) byly hyperlokomoce i stereotypní chování pozorovány po delší dobu (3, resp. 1 hodinu po poslední aplikaci)⁴⁸. Ketamin (100 mg/kg) signifikantně narušil prepulzní inhibici u myši⁴¹. V animálních experimentech bylo také prokázáno, že deficit sensorimotorického gatingu a hyperlokomoce jsou zprostředkovány supramamilo-septo-hipokampální drahou, jejíž inaktivace vedla k odstranění ketaminem navozeného stavu⁴³. Ketamin mění také elektrofyziologické funkce v různých částech mozku a to jak EEG spektra, tak EEG koherence⁵. Obecně ketamin u potkanů působí značný nárůst spektrálního výkonu téměř v celém kortexu (především frontálně v pásmu alfa a celkový nárůst v pásmu gama⁴⁹). Původní data naznačovaly zvýšení intra- a interhemisferálních koherencí⁵, ale revidovaná data po korekci na lokomoční aktivitu ukazují naopak na snížení koherencí; u nižších frekvencí intra- a interhemisfericky, u vyšších frekvencí především mezi hemisférami⁴⁹.

Vzhledem k přechodnému působení je administrace ketaminu spíše modelem akutní psychózy než schizofrenie jako takové. Dlouhodobé podávání ketaminu, které by se mohlo potenciálně více přiblížit skutečnosti, je problematické z důvodu rozvoje tolerance při opakovaném podávání subanestetických dávek⁴⁴.

2.3.2. Studie s lidskými subjekty

K evaluaci ketaminem indukovaných stavů (psychotických stavů obecně) se používá škála PANSS⁵⁰ (Positive and Negative Syndrome Scale; Kay, Opler a Fiszbein; 1987). Dále pak BPRS⁵¹ (Brief Psychiatric Rating Scale; Overral a Gotham; 1962) sledující řadu psychopatologických abnormalit (deprese, anxieta, halucinace, neobvyklé chování). Pozitivní příznaky dovoluje sledovat např. ASC (Altered States of Consciousness; Dittrich; 1998)³⁹ či HRS (Hallucinogen Rating Scale; Strassman; 1994).

výplach této tkáně a zjišťován obsah různých látek ve vzorku.

^j. EEG koherence je parametrem funkční konektivity mezi jednotlivými oblastmi mozku. „Koherence vypovídá o míře podobnosti dvou signálů snímaných z různých oblastí mozku v rámci určitého frekvenčního rozmezí. Tato metoda tedy umožňuje určit funkční vztah mezi dvěma elektrofyziologickými signály z různých kortikálních oblastí a odhadnout míru jejich funkčního propojení.“ (Páleníček et al.⁵ podle Brunovský 2004; Shaw et al., 1978; Thatcher et al., 1986).

Studie s ketaminem prokázaly u studovaných subjektů následující symptomy psychózy:

Pozitivní příznaky

Jako klíčové pozitivní symptomy psychózy podle BPRS byly určeny: dezorganizace, halucinační chování, podezřívavost a neobvyklý myšlenkový obsah⁴. Psychomimetické účinky ketaminu byly při aplikaci dávek běžně používaných i v antidepresivních klinických studiích pozorovány u téměř všech pacientů¹. Byla provedena studie, která si kladla za cíl porovnat reakci schizofrenních pacientů a zdravých dobrovolníků na ketamin a zjistit, jakou měrou mohou být zdraví dobrovolníci modelem psychózy¹. Ačkoliv odpověď pacientů se schizofrenií byla kvalitativně shodná se zdravými dobrovolníky, v některých ohledech se odlišovala. Pacienti trpící schizofrenií popisovali vizuální a sluchové halucinace, pocity opuštění těla v dávce 0,1 mg/kg¹. Ve vyšších dávkách (0,3 a 0,5 mg/kg) jednoduché (hučení, praskání) a komplexní (artikulované hlasy) halucinace¹. Oproti tomu u zdravých subjektů byly zaznamenány iluze a percepční změny u všech administrovaných dávek (0,1; 0,3 a 0,5 mg/kg); méně se vyskytovaly sluchové halucinace (praskavé zvuky); výjimečně byly zaznamenány bizarní myšlenky (účast na studii pro mimozemské bytosti)¹. Dva dobrovolníci (z 18) zaznamenali tzv. *idea of reference*, příznak řadící se k bludům, kdy se pacienti vztahují k okolí jiným způsobem; tento příznak je považován za typický symptom psychózy u některých pacientů¹. Obě skupiny pak zaznamenaly dezorganizované myšlení a ztrátu kontroly nad tělem ve všech testovaných dávkách¹. Ačkoliv pacienti a zdraví dobrovolníci se před aplikací ketaminu neshodovali v míře psychotických příznaků, během testování se jak míra, tak trvání účinků ketaminu nelišily¹. Pozorování ukazují, že ketaminem vyvolané psychotické příznaky jsou závislé na dávce podaného farmaka¹ a charakter zaznamenaných percepčních odchylek je transientní¹.

Obecně by se dalo říci, že u zdravých lidí ketamin vyvolá pozitivní příznaky, u nemocných je exacerbuje. Byla subjektivně popisována značná podobnost (u 70% testovaných pacientů) psychotických příznaků, které ketamin vyvolal u pacientů trpících schizofrenií a těch běžně těmito pacienty pocíťovaných¹, nicméně byla pozorována odlišnost ohledně formy halucinací – u pacientů se schizofrenií jsou běžné především sluchové halucinace, ketaminem indukované stavy vyvolávají především halucinace vizuální¹.

Negativní příznaky

Oproti výše popsáným příznakům vykazuje somatický a psychický útlum, který ketamin navozuje, podobnost s negativními symptomy schizofrenie. Na škále BPRS důležité negativní symptomy popisují charakteristiky jako: oploštěná afektivita, emoční odtržení, pohybová retardace⁴. Ve vyšších dávkách (0,3 a 0,5 mg/kg) dobrovolníci zaznamenávali pocit odtržení od okolí až do úrovně opuštění těla¹. Emoční odpovědi subjektů byly oploštělé (u dávky ketaminu 0,5 mg/kg)⁴. Celková psychomotorická retardace byla pozorována i v nižších dávkách (0,1 mg/kg), avšak symptomy byly mírnějšího charakteru⁴. Míra vyvolaných negativních příznaků schizofrenie je úměrná podané dávce⁴.

I u negativních příznaků byla popsána shoda mezi symptomy běžně pocíťovanými schizofrenními pacienty a dobrovolníky během ketaminem indukované psychózy⁴. Co se týče míry negativních příznaků během studie s pacienty se schizofrenií, byl jejich nárůst po expozici ketaminu pouze nesignifikantní¹.

Kognitivní příznaky

Narušení kognitivních funkcí způsobené ketaminem zahrnuje řadu různých parametrů jako prodloužení reakčního času či vyšší míru chybovosti při testu³⁹. Ketamin narušuje pozornost (v dávce 0,5 mg/kg, nikoliv v dávce 0,1 mg/kg), verbální schopnosti, paměťové funkce⁴. Dále byly popisovány problémy s koncentrací a jejím udržením či s interpersonálními interakcemi⁴.

Teoreticky se předpokládalo, že jednorázové podání ketaminu mělo simulovat pozitivní a negativní příznaky schizofrenie a opakovaná aplikace by měla vyvolat ireverzibilní patologické změny na úrovni neuronálních sítí^{52, 53}. Některé studie, ale tento předpoklad neprokázaly; protože

kognitivní deficity, typické pro schizofrenii, nebyly ani při dlouhodobé aplikaci ketaminu zjištěny⁵³.

2.4. Neurobiologie psychomimetického působení ketaminu

2.4.1. Neurochemické změny

V současnosti se předpokládá role následujících neurotransmitterových systémů v patofyziologii schizofrenie:

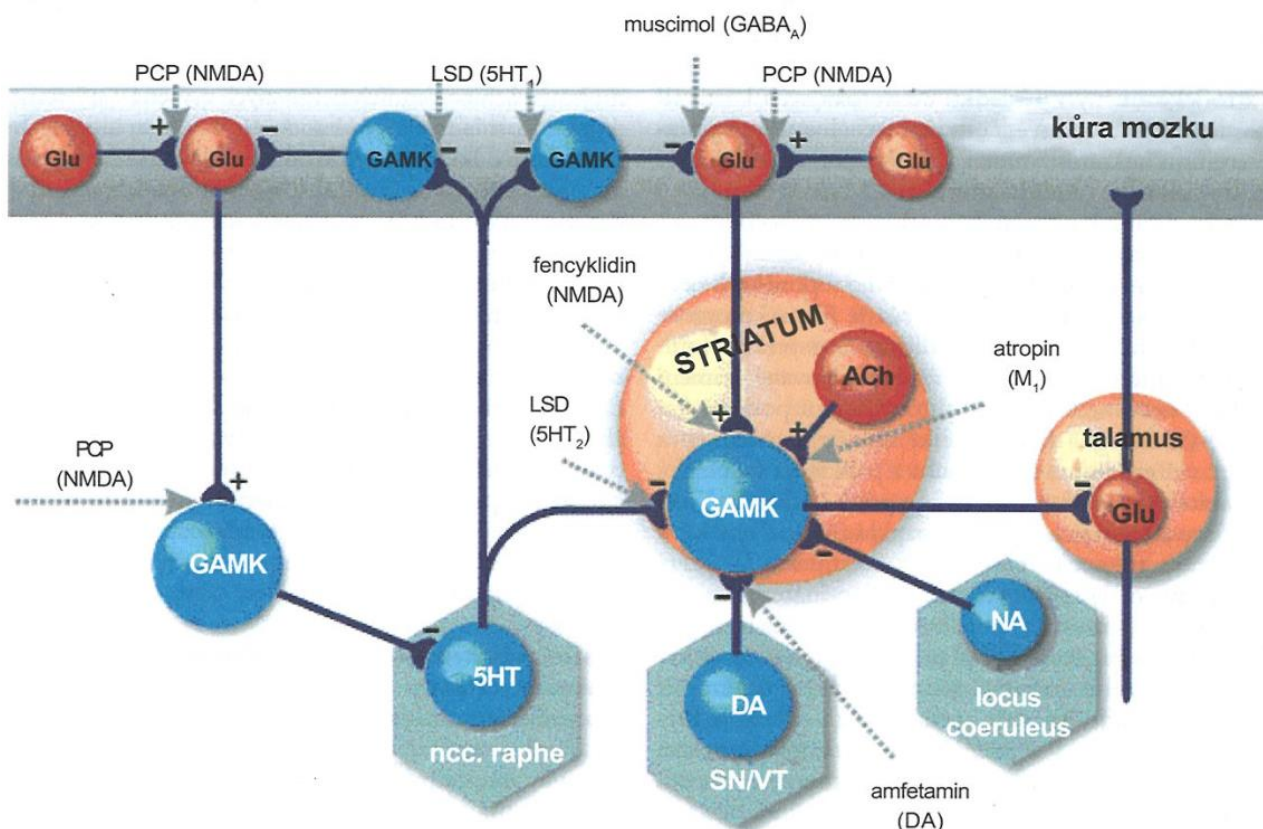
1. Glutamatergní a GABA systém

Jednorázová administrace ketaminu v dávce 10 mg/kg vedla k výraznějšímu zvýšení hladin glutamátu a naopak snížení množství GABA⁶. Chronická aplikace ketaminu ve vysokých dávkách (30 mg/kg) vedla k výraznější a dlouhodobější změně koncentrace než jedna dávka⁶. GABAergní transmise je výrazně snížena v důsledku narušení syntézy GABA⁶. Oslabení inhibičně působící GABA transmise má za následek narušení kognitivních funkcí⁵⁴. Glutamatergní transmise je výrazně zvýšena⁶, vzruchová aktivita glutamatergních neuronů ve frontálním kortexu je značně narušená⁵⁵. Samotná NMDA blokáda způsobuje poruchy v percepčním procesingu senzorického kortexu⁴¹; ketaminem indukované negativní příznaky jsou zřejmě také vyvolané přímou blokací NMDA receptoru⁵¹.

2. Dopaminergní systém

Koncentrace ketaminu, která způsobovala jeho psychomimetické působení (100-500 nM)²⁵ je blízká koncentracím, kdy ketamin působí na D₂ receptory, nikoliv však na NMDA receptory, kde působí až ve vyšších koncentracích³⁶. Zdá se, že k psychomimetickému působení ketaminu přispívá i agonismus D₂ receptorů, o čemž svědčí i blokace psychotických změn vyvolaných ketaminem při podání antipsychotik (antagonisté D₂ receptoru)³⁸. U zdravých jedinců byla pozorována pozitivní korelace mezi biologickou dostupností D_{2/3} receptorů před podáním ketaminu a mírou psychotických příznaků po jeho podání⁵⁶. Dále se dopaminergní systém ovlivněný ketaminem, konkrétně D₁ a D₅ receptory, podílí na narušení paměti (vyvolává synaptickou depresi v hippokampu)⁴².

2.4.2. Mechanismy účinku na úrovni kortikálních a subkortikálních struktur



Obr. 2 Schéma vztahů neurotransmiterů v podkorových a korových oblastech mozku

Zobrazeny facilitační (Glu, ACh) a inhibiční () vstupy do striata regulující funkci thalamu. Abnormálně vysoké inhibiční vstupy do striata (vysoká míra dopaminergních či oslabení glutamatergních vstupů) vedou k desinhibici thalamu. Dále jsou zobrazena vazebná místa látek ovlivňujících příslušné receptory, jejichž navázání vyvolává psychomimetické účinky.

5-HT₂ – serotoninový receptor; ACh – acetylcholin; DA – dopamin; GABA – kys. γ -aminomáselná; GABA_A – receptor GABA; Glu – glutamát; LSD – diethylamid kys. lysergové; M₁ – muskarinový receptor;

NMDA - N-methyl-D-aspartátový receptor; NA – noradrenalin; PCP – fencyklidin; SN/VT – substantia nigra/ventrální tegmentum (převzato z Höschl, 2004)

Ačkoliv ketamin částečně blokuje nejrozsáhlejší neurotransmisi probíhající v mozku (glutamatergní) navázáním na NMDA receptor, po jeho aplikaci byla pozorována zvýšená aktivita v celém frontálním kortexu⁵⁵. Tento zdánlivý nesoulad byl objasněn jednak na úrovni kortexu - hyperexcitabilita glutamatergních pyramidových buněk na základě snížené zpětné vazby GABA interneuronů (viz výše: hyperglutamatergní teorie psychózy). Ketamin efektivně blokuje právě inhibiční GABA interneurony v prefrontálním kortexu, respektive GABA PV+ neurony (viz níže) a výrazně tedy desynchronizuje excitační aktivitu a její inhibiční kontrolu. Dále je důležitým místem působení ketaminu účinek na kooperaci mezi GABAergním a glutamatergním systémem v inhibičním okruhu thalamu⁵⁷.

Thalamus („brána do vědomí“) má stěžejní funkci v převodu senzorických informací z vnějšího prostředí do kortexu. Reguluje množství vjemů prouštěných do mozku; tato funkce je označována jako *gating* („vrátkování“, „hradlování“). Funkce thalamu je mimo jiné kontrolována inhibiční smyčkou (kortiko-striato-thalamo-kortikální), která má zabránit enormnímu propouštění informací do kortexu a jeho přílišné excitabilitě²⁷.

Na spojení kortex-striatum jsou v této smyčce excitační glutamatergní neurony. Po podání ketaminu dochází ke snížení vlivu těchto neuronů na neurony v další části smyčky – striatu. Ve striatu se nacházejí GABAergní inhibiční interneurony, které inhibují thalamus (viz obrázek 2). Podání ketaminu snižuje jejich inhibiční vliv na thalamus⁵⁷. Thalamus, působící zde jako filtr pro vstupní informaci, tedy zvyšuje přenos informací do kortexu. Pokud se přesáhne integrativní kapacita kortexu, dochází k psychóze²⁷. Díky změně poměru excitačních a inhibičních neurotransmiterů (glutamát/GABA, viz 2.4.1. Neurochemické změny) dochází na kortikální úrovni ke změně poměru signál/šum, což se podílí na vzniku pozitivních příznaků a narušení kognitivních funkcí^{58, 27}. Dále se na narušení paměti pravděpodobně podílí i synaptická deprese v hippocampu vyvolaná ketaminem⁴².

Zatímco akutní stavy po podání ketaminu jsou dobře zmapované, následky chronické aplikace ketaminu jsou známe daleko méně. Některé studie naznačují, že opakované podání ketaminu vede k redukcí aktivity některých částí mozku (ventrální tegmentum - VTA, substantia nigra, posteriorní cingulum) a naopak hyperfunkci striata a entorhinálního kortexu⁵⁹.

2.4.3. Změny na buněčné úrovni

Uvedeny jsou příklady některých molekulárních účinků ketaminu korelujících s buněčnými změnami zaznamenanými u schizofrenie.

2.4.3.1. Molekulární podstata ovlivnění inhibičních GABA interneuronů

GABA interneurony vykazují tzv. parvalbuminový fenotyp (PV+, PV pozitivní); označují se tedy také jako parvalbuminové neurony³⁰. Parvalbumin je protein vázající kalcium. Kromě inhibiční funkce ve striatu tvoří část populace GABA neuronů v dorsolaterálním prefrontálním kortexu, kde synchronizují činnost pyramidových neuronů. Dále se podílejí na gamma oscilacích, tedy jsou důležité pro kognitivní funkce⁶⁰. Experimentální data prokazují, že ztráta parvalbuminového fenotypu hraje roli v patofyziologii schizofrenie, např. vyvolává zvýšenou aktivitu dopaminových neuronů⁶¹. Dalším důležitým proteinem pro funkci GABA neuronů obecně je dekarboxyláza glutamové kyseliny GAD67⁵⁴. Jedná se o klíčový enzym pro syntézu GABA a používá se jako biomarker pro GABA neurony.

Administrace 10 mg/kg ketaminu vyvolala u potkanů snížení hladin parvalbuminu (PV) a proteinu GAD67 v prefrontálním kortexu⁶. Ztrátu parvalbuminového fenotypu, kterou ketamin vyvolal, bylo možné normalizovat podáním agonisty GABA receptoru muscimolu⁶². Toto pozorování naznačuje, že ztráta inhibičního vstupu na excitační neurony se účastní následné ztráty PV+ fenotypu. Ztráta parvalbuminového fenotypu je zřejmě zprostředkována skrze NADPH-oxidázu⁶². Funkce tohoto enzymu spočívá především v produkci kyslíkových radikálů. Administrace ketaminu (10 mg/kg) zvýšila aktivitu NADPH oxidázy⁶; byl tedy pozorován i značný nárůst těchto radikálů⁶². Kromě těchto proteinů byly zaznamenány nižší hladiny neuregulinu 1 (NRG-1) a fosforylované formy proteinu ErbB4 (p-ErbB4, receptoru zprostředkovávajícího účinky NRG-1), tedy stěžejních regulátorů GABAergní neurotransmise⁶³. Tyto dva proteiny kromě funkce PV+ neuronů ovlivňují také funkci NMDA receptorů⁶⁴.

Konsistentně s těmito nálezy studie schizofrenních pacientů našly alterace GABAergního systému: sníženou expresi mRNA pro GAD 67⁶⁵, poruchy ve fungování PV+ neuronů, např. snížení hladin transportního proteinu pro GABA⁶⁶. Ve světle popsaných molekulárních mechanismů je důležitý fakt, že geny pro *Erb* a *NRG* 1 jsou považovány v současnosti za jedny z kandidátních genů pro schizofrenii⁶⁴.

2.4.3.2. Změny v expresi genů

Chronická aplikace ketaminu dokáže vyvolat i podobné změny v synaptickém proteomu hlodavců jako schizofrenie u pacientů; koncentrace proteinu prohibitinu byla zvýšena u potkanů i pacientů trpících schizofrenií⁶⁷. Tento protein se účastní regulací pochodů buněčného cyklu, apoptózy, mitochondriálních funkcí⁶⁷. Některé synaptodendritické alterace pozorované u pacientů se

schizofrenií se podobají těm způsobeným upregulací inhibitu ⁶⁷. U pacientů trpících schizofrenií byla prokázána deregulace 41 proteinů s různými neurofyzilogickými funkcemi, u animální modelu byly deregulovány 12 proteinů ⁶⁷.

2.4.3.3. Změny v metabolismu

Ketamin ovlivňuje i metabolismus mozku, jak dokládají výsledky následujících studií. V limbicko-kortikálních oblastech, hippocampu, nucleus accumbens, thalamu a basolaterální amygdale byl pozorován zvýšený metabolismus [¹⁴C]-2-deoxyglukózy (2-DG) ³⁷. Výzkum zabývající se účinkem ketaminu na respirační řetězec odhalil zvýšenou/sníženou aktivitu některých komplexů respiračního řetězce v různých částech mozku (kortex, striatum, hipokampus) ⁴⁸. Ketamin vyvolává některé změny vedoucí k oxidativnímu stresu nervové tkáně; byla zaznamenána lipoperoxidace či zvýšení aktivity katalázy ⁶⁸.

U pacientů se schizofrenií byl trend zvýšení metabolismu 2-DG popsán v tempororálních, parietálních a limbických oblastech. Ve frontálním laloku byl naopak pozorován hypometabolický stav ⁶⁹. Mitochondriální dysfunkce ⁷⁰ a oxidativní stres ⁷¹ byly pozorovány také u pacientů se schizofrenií.

2.5. Limitace ketaminového modelu psychózy

Mezi limity omezující průkaznost závěrů studií ketaminového modelu psychózy patří například fakt, že schizofrenie je čistě lidské onemocnění. Narážíme tedy na problém, jestli jej vůbec lze u zvířat nasimulovat. Dále animální model je subchronický, nemodeluje zdaleka všechny změny, které probíhají v nervovém systému pacientů při schizofrenii, kde vzhledem k dlouhodobé deregulaci neurotransmiterových sítí dochází sekundárně k různým dysfunkcím (kognitivní, motorické). Také je třeba vzít v potaz, že u animálních modelů je zřejmě komplexita nervového systému na nižší úrovni než u lidí; některé neuronální sítě u zvířat pravděpodobně ani neexistují. Dále pacienti, se kterými se výsledky zvířat porovnávají, obvykle berou antipsychotika ⁶⁷, což validní porovnání komplikuje.

Výsledky většiny studií nicméně dokumentují, že u různých markerů schizofrenie jsou pozorovány stejné trendy (zvýšení/snížení) v animálních modelech i u zdravých dobrovolníků jako u pacientů trpících touto chorobou.

3. Využití ketaminu v léčbě deprese

3.1. Epidemiologie a patofyziologie deprese

Depresivní epizoda se vyskytne minimálně jednou během života asi u 17% populace²⁷. Z ojedinělé epizody se může rozvinout depresivní porucha či bipolární afektivní porucha, kde se deprese střídá s manickými stavy, přičemž těžkou formou deprese trpí zhruba 1% populace²⁷. Relativně velká část pacientů, uvádí se 20-40%²⁷, neodpovídá na farmakologickou léčbu; u jiných pacientů hledání vhodné medikace trvá dlouhou dobu. Neléčená či k léčbě rezistentní deprese je pro pacienty sociálně i psychologicky devastující; často se vyskytují suicidální myšlenky a jednání. I u pacientů, kteří na léčbu reagují, ale trvá nástup účinků léků relativně dlouhou dobu (cca 2–3 týdny^{72, 27}). Zavedení nových antidepresiv s rychlým nástupem účinku do psychiatrické praxe by mohlo významně snížit riziko suicidia depresivních pacientů.

Celkově se výzkumy nových antidepresivních léčiv zaměřují především na hledání:

1. efektivnější léčby, než jakou poskytují momentálně používaná antidepresiva
2. léčby s rychlejším nástupem účinku
3. léčby pro doposud farmakorezistentní pacienty

Deprese je způsobena řadou patologických změn; je postiženo více oblastí v mozku (frontální kůra, hippokampus, nucleus accumbens, amygdala, hypothalamus)²⁷. U depresivních pacientů byla pozorována např. zvýšená konektivita mezi některými oblastmi kortexu⁷³. Z neurochemických korelátů je největší důležitost v patofyziologii deprese připisována abnormalitám monoaminových systémů (deplece serotoninu a noradrenalinu), existují ale různé hypotézy předpokládající postižení i dalších systémů - glutamatergního, GABAergního a dopaminergního přičemž modernější hypotézy kombinují dysfunkce více neurotransmiterových systémů²⁷. Jelikož predilekční místo působení ketaminu je NMDA receptor zaměřím se dále na roli glutamatergního systému v patofyziologii depresivního onemocnění.

Glutamatergní teorie deprese

Glutamatergní teorie deprese postuluje, že pro vznik této poruchy je zásadní dysfunkce glutamatergního systému (včetně metabolismu a odstraňování glutamátu) a patologické změny cytoarchitektury a to především v neuronálních okruzích ovlivňujících emoční a kognitivní funkce⁷⁴. Výsledky následujících studií dokládají, že glutamát je zavzat v patofyziologii afektivních poruch (unipolární i bipolární depresivní porucha). Bylo zdokumentováno, že při těchto onemocněních dochází k alteracím exprese glutamatergních receptorů³³. Byla prokázána i role inotropních glutamátových receptorů AMPA v depresivních stavech⁷⁵. V devadesátých letech se objevila studie prokazující, že terapie antidepresivy působí skrze adaptivní změny na NMDA receptorech⁷⁶. Zvýšené hodnoty glutamátu byly nalezeny v prefrontálním kortexu u pacientů s depresivní a bipolární afektivní poruchou⁷⁷; přičemž dlouhodobá léčba antidepresivy tyto hladiny snižuje⁷⁸. Kromě změn glutamatergního systému byly prokázány i v tomto modelu předpokládané změny na buněčné úrovni: redukce počtu buněk či dendritického větvení v některých oblastech CNS, abnormální hladiny některých proteinů, především vztahujících se k neuroplasticitě^{k 27}. Přičemž většina změn cytoarchitektury se uskutečňuje v glutamatergních okruzích⁷⁹.

^k Neuroplasticita je schopnost neuronálních sítí měnit svoji topografii; vytvářet a udržovat nová neuronová spojení.

3.2. Studie antidepresivního účinku ketaminu

3.2.1. Preklinické studie

Existuje několik možností modelování deprese u zvířat. Ke zjištění účinků ketaminu (i jiných potenciálních antidepresiv) jsou používány především různé hlodavčí modely. Model *deplece monoaminů* pracuje s klasickou teorií deprese, předpokládající vznik depresivního stavu na základě nedostatku monoaminů v CNS²⁷. Dále bylo vyvinuto několik behaviorálních modelů deprese, například *FST* – *forced swimming test*; který zjišťuje míru pohybu zvířete při hrozícím utopení⁴⁵. Míra imobility zvířete je modelem apatie a abulie (příznaků deprese). *Elevated plus-maze* hodnotí čas zvířete strávený v otevřené či naopak uzavřené části bludiště. Úzkostnější zvířata zůstávají v uzavřených částech, kde jsou skryta⁴⁵. *Open field test* funguje na podobném principu (viz výše)⁴⁵. Animální modely deprese jsou výhodným nástrojem výzkumu afektivních poruch mimo jiné proto, že je možné sledovat deplece některých látek v nervové soustavě, nebo připravit knock-outy¹ genů zavzatých do patofyziologie deprese^{7, 80}.

V modelu deplece monoaminů byl například prokázán význam 5-HT pro antidepresivní efekt ketaminu – 5-HT depletovaná zvířata na léčbu nereagovala⁷; antidepresivní účinek ketaminu tedy zřejmě závisí na stavu serotonergního systému. Rychlý nástup (1 hodina) antidepresivního účinku byl zaznamenán u vyšší dávky ketaminu (25 mg/kg), nižší dávka (10 mg/kg) imobilitu zvířat nesnížila⁷. Ketamin při FST redukuje imobilitu zvířat, což prokazuje jeho antidepresivní účinky. Aplikace ketaminu v jedné dávce (25 mg/kg, i.p.) hodinu nebo 24 hodin před FST signifikantně snížila imobilitu⁷. Při aplikaci stejné dávky 24, 5 a 1 hodinu před experimentem, antidepresivní účinek ketaminu ale vymizel⁷. U elevated plus-maze testu ketamin v dávce 50 mg/kg zvýšil pohyb zvířat v otevřené části bludiště, ale trend byl pouze nesignifikantní⁴⁵. Při open field testu nižší dávka (10 mg/kg) chování zvířat nezměnila, ve vyšších dávkách byl patrný nárůst času stráveného v centru pole⁴⁵. U samic myši byla prokázána větší senzitivita k antidepresivním účinkům ketaminu; účinek byl zaznamenán i u dávek, které u samčího pohlaví žádný efekt nepřinesly (3 a 5 mg/kg)⁸¹. Naopak delší trvání antidepresivních účinků bylo zaznamenáno u samců⁸¹. Dále byly zdokumentovány odlišné alterace glutamatergního, aspartátového a serotonergního systému při aplikaci 10 mg/kg⁸¹.

Množství studií na hlodavčích modelech prokázalo antidepresivní charakter ketaminu; pozorován byl rychlý pokles imobility při FST trvajícím několik dní^{7, 82}. Některé výzkumy dlouhodobý efekt ketaminu nepotvrdily, např. Popik et al. popisuje pouze akutní antidepresivní účinek ketaminu u myši a potkanů při FST⁸². Možný důvod těchto výsledků je vysoká použitá dávka ketaminu; u myši byla jako vyšší dávka použita 50 mg/kg, u potkanů 160 mg/kg. Při subchronické aplikaci ketaminu je přitom zdokumentováno, že již při významně nižších dávkách byly u hlodavců pozorovány některé patologické abnormality vyvolané ketaminem (30 mg/kg u potkanů⁸³), je tedy možné, že v této studii ketamin působil cytotoxicky, a proto nevyvolal dlouhodobý antidepresivní efekt. Dále byl prokázán vznik tolerance k antidepresivnímu působení ketaminu při jeho subchronickém podávání⁸².

3.2.2. Klinické studie

Na přelomu tisíciletí byly zahájeny studie klinicky hodnotící ketamin přímo na depresivních pacientech⁹. Výsledky těchto studií byly hodnoceny pomocí psychometrického měření, tedy hodnotících škál jako jsou HRSD⁹ (Hamilton Rating Scale for Depression; Hamilton, 1960) či MADRS⁸⁴ (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; Montgomery a Asberg, 1949), která měří míru depresivních symptomů.

Závěry jednotlivých studií na depresivních či bipolárních pacientech se lišily v různých

¹ Knock-outy = Knock-outované organismy. Označení používané pro organismy v laboratorním výzkumu (především myši), které mají zaměrně ve svém genomu inaktivovaný (knock-outovaný) konkrétní gen.

ohledech, například mírou odpovědi na ketamin, ale všechny prokázaly, že ketamin má silné a rychlé antidepresivní a antisuicidální účinky, a že funguje u velkého procenta jinak farmakorezistentních pacientů. V klinických studiích byla obvykle podávána jednorázová dávka ketaminu ^{9, 85} a ústup symptomů deprese byl dočasný. V různých studiích byla nicméně pozorována poměrně velká variabilita u jednotlivých subjektů, co se týče doby do relapsu po ukončení léčby ketaminem. Ve většině studií antidepresivní účinky ketaminu trvaly 1-2,5 týdne ^{8, 86}. Výjimečně pacient zůstal v remisi déle; ve výzkumu aan Het Root et al. byl pacient v remisi po tři měsíce sledování ⁸⁷. Doba remise byla pozorována v tak velkém rozpětí zřejmě především proto, že design jednotlivých studií se částečně lišil; byly provedeny studie s jednorázovou administrací ketaminu, či s jeho opakovaným podáním, navíc v různém dávkování. Nicméně pacienti byli u všech studií minimálně týden bez antidepresivní medikace, u bipolárních pacientů byly stále podávány léky na stabilizaci nálady (lithium, valproát), které mohly ovlivnit závěry studií ⁸⁸. U bipolárních pacientů se zdá být při léčbě ketaminem vhodnější lithium než valproát; téměř dvakrát tolik pacientů dokončilo studii s ketaminem, pokud lékem stabilizujícím náladu bylo lithium ⁸. Do tohoto data lze dohledat řadu metodologicky různých studií (shrnuje v tabulce 1) podávajících ketamin depresivním či bipolárním pacientům.

- První klinická studie zjišťující efekt jedné intravenózní aplikace ketaminu (Berman et al.) byla provedena u 8 depresivních pacientů s dávkou 0,5mg/kg ⁹. Jednorázová aplikace této (či vyšší, ve studii Šóš et al. ⁸⁴ bylo aplikováno 0,54 mg/kg) dávky byla provedena i v dalších studiích u depresivní poruchy ^{85, 15} či bipolární afektivní poruchy ⁸.
- Murrough et al. ⁸⁶ aplikoval pacientům 6 infuzí (5mg/kg) během 12 dní. aan Het Root et. al. publikovali studii s pacienty, kteří již dříve na ketamin pozitivně reagovali, a aplikoval jim taktéž 6 infuzí (0,5 mg/kg) během 12 dní ⁸⁷.
- Ve výzkumu Lapidus et. al. byl podán jednou ketamin - intranasálně (50 mg) - 18 subjektům ⁸⁹.
- Nejdelší provedenou studií je ta Irwin et. al., kdy orální aplikace ketaminu (0,5 mg/kg) probíhala denně po 28 dní u pacientů v hospici, kteří trpěli depresí a anxiitou ²⁰.

Studie	Diagnóza	Dávka	Počet dávek	Responze	Průměrná doba do relapsu (ve dnech)
Berman, 2000	MDD/BAP	0,5 mg/kg	1	57%	10,5
Diazgranados, 2010	BAP	0,5 mg/kg	1	71%	6,8
Aan Het Root, 2010	MDD	0,5 mg/kg	6	90%	19
Ibrahim, 2012	MDD	0,5 mg/kg	1	62%	13,2
Murrough, 2013	MDD	0,5 mg/kg	6	71%	18
Šóš, 2013	MDD	0,54 mg/kg	1	37%	N
Murrough, 2013	MDD	0,5 mg/kg	1	64%	N
Irwin, 2013	Deprese a anxieta	0,5 mg/kg	28	100%	N
Lapidus, 2014	MDD	50 mg/kg	1	44%	N

Tabulka 1 Vybrané parametry klinických studií antidepresivního účinku ketaminu

N - neuvedeno

Bylo zdokumentováno, že na rozdíl od konvenčních antidepresiv, která běžně začínají zmírňovat

příznaky deprese až po několika týdnech léčby, je nástup antidepresivní odpovědi po podání ketaminu velice rychlý, v řádu minut až hodin, (např. 40 minut po intranasálním podání⁸⁹) u depresivních⁸⁹ i bipolárních pacientů⁸; navíc přítomnost časně odpovědi na ketamin je ukazatelem i následného zlepšení deprese pro pokračující léčbu⁸⁶. Absence této rychlé odpovědi naopak predikuje, že velice pravděpodobně pacient na léčbu ketaminem neodpoví ani při dalších aplikacích⁸⁶.

Výsledky studií naznačují, že opakovaná infuze ketaminu vede k delšímu antidepresivnímu účinku^{86,87}. Stejně tak riluzol^m v kombinaci s ketaminem dokázal vyvolat delší antidepresivní odpověď ($17,2 \pm 3,1$ dne) než samotný ketamin ($9,8 \pm 2,8$ dne)¹⁵. Nicméně každý další den následující po infuzi ketaminu bylo pozorováno mírné zhoršení příznaků deprese na škále MADRS⁸⁵.

Na ketamin odpovědělo v jednotlivých studiích 37 - 100% subjektů (viz tabulka 1), přičemž u většiny studií bylo jako kritérium pro uznání pozitivní odezvy na ketamin stanoveno výrazné zlepšení na škálách mapujících míru deprese (např. ve výzkumu Zarate et al. zlepšení na škále HADRS minimálně o 50%⁹⁰). Ve výzkumu aan Het Root et. al. byla sice účinnost ketaminu vysoká, ale do této studie byli vybráni pouze pacienti, kteří již v předchozí studii vykazovali odpověď na antidepresivní účinky ketaminu⁸⁷. Rozhodně ale vzhledem k faktu, že u těchto studií byl zkoumán vliv na pacienty s farmakorezistentní depresí, jsou výsledky velice pozitivní a srovnatelné s mírou odpovědi standardních pacientů na konvenční antidepresiva.

Kromě vysoké účinnosti na depresivní symptomy, vykazuje ketamin i některé další klinicky zajímavé účinky. Snižuje suicidální myšlenky a suicidální jednání⁹¹. Výrazná redukce byla demonstrována na výsledcích více než sta pacientů, kterým byla aplikována jedna infuze (0,5 mg/kg) a již 230 minut po administraci byl pozorován signifikantní ústup některých depresivních symptomů vztahujících se k suicidálnímu jednání (např. sebeobviňování a motivace)⁹². Ketamin u depresivních pacientů vykazuje také účinky anxiolytické^{20,93}. Se snížením úzkosti po podání ketaminu pozitivně korelovala hladina glutamátu ve ventromedialním prefrontálním kortexu⁹⁴. U zdravých subjektů byl účinek ketaminu na anxieta různý v závislosti na dávce: v dávce 0,1 mg/kg úzkost snižoval, zatímco v dávce vyšší (0,5 mg/kg) ji naopak zvyšoval⁴.

Při studiích aplikujících ketamin byly zaznamenány některé nežádoucí účinky této látky. Nežádoucí účinky ketaminu představují limitace jeho využití v antidepresivní léčbě. V periférii se jedná o hemodynamické a endokrinní změny. Např. hemodynamické změny byly v jedné studii zaznamenány u 4% pacientů (v jednom případě nárůst krevního tlaku ve druhém naopak hypotenze) a aplikace látky byla zastavena⁸⁵. Z endokrinních změn byl zaznamenán nárůst hladin kortisolu a prolaktinu⁴. Nejčastějším a subjektivně nepříjemným centrálním nežádoucím účinkem je psychomimetické působení ketaminu. Např. Iosifescu et. al. referuje o 17% pacientů vykazujících disociativní symptomy, v jiné studii byly tyto účinky ketaminu zaznamenány u 30% subjektů⁸⁷ po infuzi (0,5 mg/kg během 40 minut), které vymizely do dvou hodin po administraci ketaminu⁸⁵. I v jiných studiích byly tyto účinky obvykle transientní, vymizeli do 80 minut¹⁵, maximálně do 4 hodin⁸⁹. Disociativní a psychotické symptomy u pacientů negativně korelovaly s nalezenými hladinami některých metabolitů ketaminu (dehydronorketamin, HNK4c, HNK4f)⁹⁵. I v dalších studiích byly zaznamenány některé vedlejší účinky ketaminu: slabost⁸⁹, zmatenost¹⁵, závrat'¹⁵.

3.3. Neurobiologie antidepresivního působení ketaminu

Neurobiologie antidepresivního působení této látky není doposud plně odhalena. Řada studií naznačuje komplexní změny na úrovni neuronálních sítí sledovatelné pomocí moderních zobrazovacích metod^{73,96}. Obecně však ketamin blokuje NMDA receptorů vede ke zvýšené aktivaci jiných iontových kanálů a spouští signalizační kaskády, které vedou k syntéze proteinů uplatňujících se především v synaptické plasticitě.

^mRiluzol je modulátor glutamatergního systému (inhibuje uvolňování glutamátu) vykazující neuroprotektivní účinky.

3.3.1. Změny na úrovni neuronálních sítí vyvolané ketaminem

Ketamin ovlivňuje funkční okruhy v mozku, které hrají roli v patofyziologii deprese. Měření klidové aktivity mozku („resting state“) prokázalo u depresivních pacientů ketaminem indukované snížení hyperkonektivity mezi dorsálním nexem a následujícími oblastmi kortexu: posteriorní cingulum (PCC)ⁿ, dorsolaterální prefrontální kortex (DLPFC)^o, subgenuální anteriorní cingulum (sgACC)^p ⁷³. Ketamin ovlivňuje i zpracování emocí a to zřejmě prostřednictvím spojení mezi fusiformním gyrem^q a amygdalou^r a také ovlivněním prefrontálního kortexu ⁹⁷.

3.3.2. Změny v neurotransmisi vyvolané ketaminem

Nejzásadnější účinek ketaminu spočívá v ovlivnění glutamatergní neurotransmise. Ketamin blokuje NMDA receptor vazbou na vazebné místo pro PCP na tomto receptoru. Při výlevu glutamátu z presynaptického zakončení po předchozím vzruchu (ale i při spontánním výlevu glutamátu) tedy dochází k hromadění neurotransmiteru v synaptické štěrbině (ketamin tedy zvyšuje extracelulární koncentraci glutamátu ³) a vazbě na jiné glutamátové receptory - AMPA či kainátové. Zvýšená aktivace AMPA receptorů je nezbytná pro antidepresivní účinek ketaminu ⁹⁸. V případě blokace AMPA jeho selektivním inhibitorem – látkou NBQX, nedošlo k fosforylaci proteinů (např. Akt, MEK) ovlivňujících mTOR dráhu ^{93, 99}, a tudíž k jejímu spuštění a následné synaptogenezi (viz níže). Po chronickém podávání ketaminu dochází k upregulaci AMPA receptorů. Bylo zaznamenáno signifikantní zvýšení denzity AMPA receptorů v hippocampu u potkanů ¹⁰⁰. Kromě glutamatergního systému bylo zdokumentováno i nepřímé ovlivnění serotonergního systému; zvýšení serotonergního tonu ⁷. Níže zmíněné neuroplastické signalizační kaskády vedou k vytváření nových spojení v prefrontálním kortexu a jejich udržování vede k vyšší serotonergní neurotransmisi, a tak má aplikace ketaminu ve svém důsledku pravděpodobně podobný účinek na serotonergní přenos jako dnes používaná antidepresiva ⁹³.

3.3.3. Buněčné změny vyvolané ketaminem

Biologický poločas ketaminu je poměrně krátký, tělo je schopno tuto látku eliminovat za zhruba 180 minut ¹⁹. Antidepresivní účinek, který v průměru trval jeden, až dva týdny ⁸⁵ tedy indikuje, že ketamin nepůsobí v mozku pouze akutně, ale že vyvolává změny na buněčné úrovni, které přetrvávají delší dobu. Konkrétně spouští signalizační kaskády, které zprostředkují syntézu (především) neuroplastických proteinů ⁹⁹. Níže jsou popsány některé z těchto, pro rychlý antidepresivní účinek zásadních, molekul.

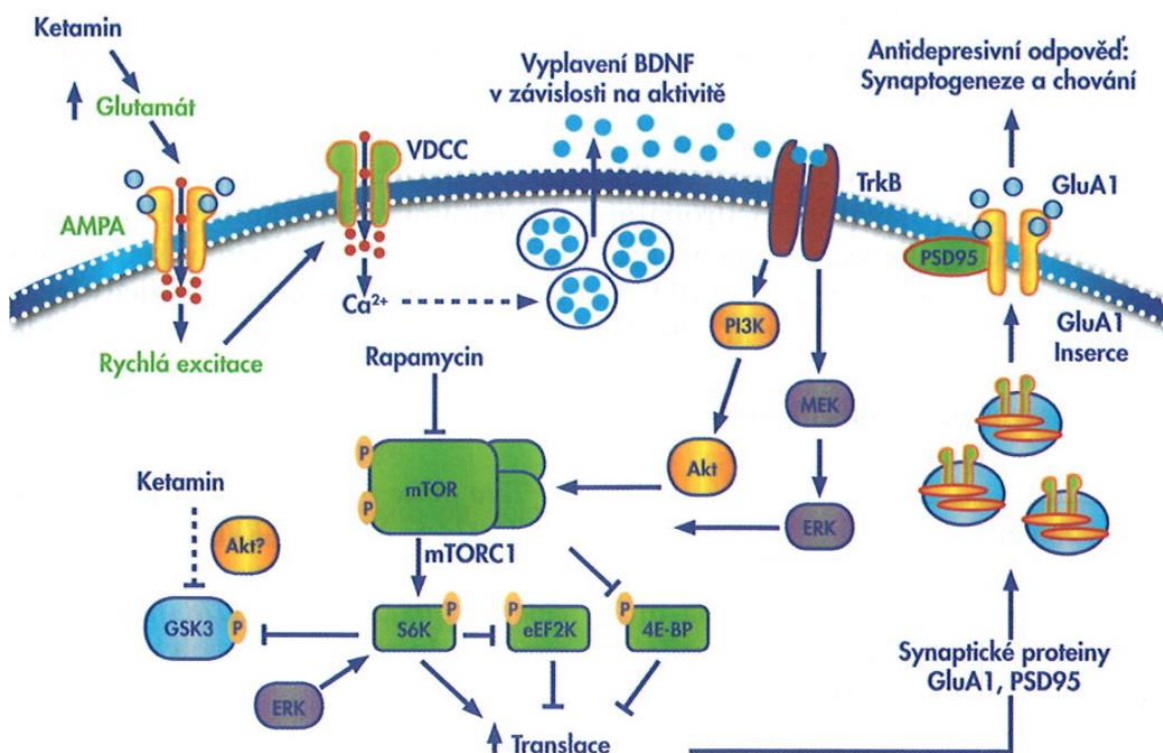
ⁿ Posteriorní cingulum je oblast, jejíž funkcí je verbální paměť a prostorová orientace

^o Prefrontální kortex je oblast vyšších kognitivních funkcí

^p Anteriorní cingulum hraje roli především v emočních reakcích

^q Gyrus fusiformis je vizuální asociační oblast sloužící k rozpoznání tváří.

^r Amygdala přiřazuje emoční významnost událostem.



Obr. 3 schématické zobrazení signálních drah podkládajících antidepresivní účinky ketaminu

mTOR – mammalian target of rapamycin, mTORC1 – mTOR komplex 1, 4E-BP – 4E binding protein, eEF2K – elongation factor-2 kináza, ERK – extracellular signal-regulated kináza, MEK – MAP/ERK kináza, PSD 95 – postsynaptic density protein 95, PI3K – fosfatidylinosol-3 kináza, Akt – protein kináza B, trkB – tropomyosin-related kináza B, VDCC – napětově řízené vápníkové kanály, S6K – S6 kináza (převzato z Šoš, 2014)

3.3.3.1. BDNF

Brain derived neurotrophic factor - neboli mozkový neurotrofický faktor - je velice důležitým tzv. neurotrofinem. Neurotrofiny jsou proteiny podporující synaptogenezi a udržení nových synaptických spojů. Podpora synaptogeneze, a tedy napravení poškození vyvolaných depresí, jako je atrofie hippocampu a redukce dendritického větvení, a tedy patologického snížení synaptické konektivity, se zdá nepostradatelná pro antidepresivní účinek léčiv²⁷. Tato látka však není zásadní jen pro zvýšení strukturální konektivity mezi neurony, ale figuruje také v signalizační kaskádě, která vede k aktivaci mTOR komplexu, který je také esenciálním členem v antidepresivním působení ketaminu (viz níže).

Ketamin způsobuje zvýšení hladin BDNF i trkB (vysokoafinitní receptor pro BDNF)⁹⁸. Ty však nebyly pozorovány jen po podání ketaminu, ale vyskytují se i u pacientů při dlouhodobém užívání antidepresiv a po elektrokonvulzivní terapii (ECT)²⁷. Na důležitost BDNF pro antidepresivní působení ketaminu poukazuje fakt, že u BDNF knock-outovaných (stejně jako u trkB knock-outovaných) zvířat nedošlo k antidepresivní odpovědi na podání ketaminu⁹⁸. Byla pozorována negativní korelace mezi hladinou BDNF a symptomy deprese, což opět podtrhuje význam BDNF v působení ketaminu proti depresivním stavům¹⁰¹. V některých experimentech byl patrný signifikantní rozdíl v koncentracích BDNF po aplikaci ketaminu mezi respondéry a nonrespondéry¹⁰¹. Podle Haile et al. hladiny BDNF po infuzi ketaminu sledované v čase 240 minut po podání pozitivně korelovaly s odpovědí pacientů na ketamin¹⁰¹. V jiných studiích ale tato souvislost nebyla prokázána¹⁰². Nicméně před podáním ketaminu se koncentrace neurotrofinů u respondérů a nonrespondérů nelišily¹⁰³.

Mechanismus nárůstu koncentrace BDNF ketaminem je následující. Za prvé dochází k jeho uvolnění ze synaptických váčků po jejich stimulaci influxem Ca^{2+} , které se dostává do buňky při depolarizaci membrány iontovými kanály (při blokaci NMDA ketaminem jsou to především AMPA receptory zprostředkovávající depolarizaci, která následně otevírá napětově řízené Ca^{2+} kanály – VDCC (voltage dependent calcium channel) (viz obrázek 3). Tento děj je závislý na aktivaci

AMPA receptorů, které tedy hrají také klíčovou roli v antidepresivních účincích ketaminu ⁹⁹. Kromě uvolnění intracelulárních zásob BDNF dochází k dezinhibici translace mRNA a tedy syntéze nového BDNF ⁹⁸. BDNF se váže na svůj receptor trkB, který má vnitřní tyrozinkinázovou aktivitu a aktivuje některé další signální molekuly např. fosfoinozid-3-kinázu (PI3K) a následně Akt kinázu ²⁷. Aktivací signální cesty PI3K/Akt v mozku dochází k inhibici kaskád buněčné smrti a naopak aktivaci komplexu mTOR ²⁷. Dále může být trkB aktivována i signalizační kaskáda MAPK (na obrázku 3 vyobrazeny kinázy MEK a ERK; jedny z hlavních MAP kináz); při inhibici této signalizace byl narušen antidepresivní účinek ketaminu ¹⁰⁴.

3.3.3.2. mTOR

Mammalian target of rapamycin – je serin/threoninová protein kináza, která má zásadní regulační funkci v buňce. Podporuje proliferaci a diferenciaci buněk, syntézu cílových proteinů. Následná kaskáda fosforylací vede tedy ke zvýšení koncentrace synaptických proteinů a synaptogenezi ^{27, 93}. Ketamin dočasně (cca na 2 hodiny) aktivoval mTOR signální kaskádu v prefrontálním kortexu potkanů ⁹³. Aktivace mTOR signální dráhy zvyšuje hodnoty některých presynaptických (synapsin 1) i postsynaptických (PSD95, GluR 1) proteinů. Při blokaci mTOR ke zvýšení těchto hodnot nedošlo ⁹³.

3.3.3.3. GSK-3

Glykogensyntázakináza-3 je serin/threoninová kináza fosforylující celou řadu proteinů, která ve svém důsledku působí apoptoticky. Jednou z kaskád, kterých se účastní je i kaskáda neurotrofních faktorů: „...aktivace trk receptoru neurotrofinem vede k aktivaci fosfoinozid-3-kinázy (PI3K), která fosforyluje proteinkinázu Akt a ta inhibuje GSK-3...“ ²⁷. Ketamin spouští tuto signalizační kaskádu, což tedy vede k inhibici tohoto enzymu. Ovlivnění této molekuly je však poměrně málo specifické. Vliv na tento protein byl pozorován u řady psychofarmak, nejznámější je pak příklad stabilizátorů nálady - lithia a valproátu ^{88,27}. Pro antidepresivní působení ketaminu skrze tuto kaskádu svědčí také potenciace jeho účinnosti lithiem: nízká dávka ketaminu, sama o sobě neúčinná, pokud byla koadministrována s lithiem či jiným selektivním inhibitorem této kinázy vyvolala antidepresivní účinek, synaptogenezi i aktivaci mTOR ⁸⁸. Ketamin (1mg/kg) v kombinaci s lithiem (10mg/kg) účinkoval stejně efektivně na fosforylaci některých proteinů (mTOR, S6K, GSK-3B, ERK a Akt) jako 10mg/kg samotného ketaminu ⁸⁸.

3.3.3.4. eEF2

Eukaryotický elongační faktor 2, je důležitou molekulou pro syntézu proteinů v buňce. Může být blokován eEF2 kinázou (eEF2K), která jej fosforyluje a tedy inhibuje. NMDA antagonisté, jako ketamin, inhibují tonickou aktivitu této kinázy, což vede k defosforylaci eEF2 a tedy ke spuštění proteosyntézy cílových proteinů ¹⁰⁵. Při spontánní neurotransmisí dochází u presynaptického neuronu k náhodné fúzi synaptického váčku naplněného neurotransmiterem s plasmatickou membránou a to vede k vyvolání NMDA-zprostředkovaných miniaturních postsynaptických proudů iontů, což má za následek fosforylaci eEF2 ¹⁰⁶. NMDA antagonisté blokují tyto postsynaptické proudy ¹⁰⁷ a vedou tedy k defosforylovanému stavu eEF2 a nastartování elongace translace např. BDNF ⁹⁸. Ketamin také vede přes mTOR signální dráhu k fosforylaci p70 S6 kinázy (p70S6K), která také inhibuje aktivitu eEF2K ⁹³.

Stále se objevují nové práce upozorňující na další molekulárně-biologické podklady antidepresivního působení ketaminu. Např. po aplikaci ketaminu dochází také ke zvýšení exprese neuroplastického proteinu ARC (activity-regulated cytoskeletal-associated protein) ⁹⁸. Další studie odhalily snížení hladin parvalbuminu (PV) po aplikaci ketaminu (viz níže) ⁶. Apocynin^s zabránil tomuto snížení, což zvrátilo antidepresivní účinek ketaminu ⁶. Paradoxem k aktivaci

^s Apocynin je inhibitor NADPH oxidázy.

synaptoplastických signálních drah a jejich proteinů, je prokázáno snížení jednoho proteinu z této neurotrofické skupiny, konkrétně neuregulinu 1 (NRG-1) ⁶³.

3.3.4. Biomarkery predikující odpověď na léčbu ketaminem

Během studií s ketaminem došlo k objevení některých biomarkerů, které korelovaly s odezvou pacientů na podanou látku. Například zvýšená aktivace anteriorního cingula (ACC)^t pozitivně koreluje s následnou mírou odpovědi na ketamin u depresivních pacientů ⁹⁶. Dále byla prokázána negativní korelace mezi poměrem $\text{glx}^u/\text{glutamát}$ v dorsomediálním/dorsálním anterolaterálním prefrontálním kortexu a vysokou mírou odpovědi na ketamin ⁹⁴. U hladin GABA žádná souvislost s účinky ketaminu nebyla prokázána ⁹⁴. Ve studii s pacienty trpícími bipolární poruchou byly u non-respenderů nalezeny vyšší koncentrace jednoho z metabolitů ketaminu - (2S,5S;2R,5R)-hydroxynorketaminu ⁹⁵. U ketamin-respenderů byl pozorován nižší kognitivní výkon před podáním ketaminu v porovnání s nonresponderů ¹⁰⁸. Snížený kognitivní výkon je běžně pozorovaný u pacientů s depresí, dalo by se spekulovat, zda tento větší efekt ketaminu mohl být způsoben jeho lepším fungováním u pacientů s větší mírou deprese.

3.4. Potenciální (cíle) směřování výzkumu antidepressivní terapie

Jelikož má ketamin, tak jako všechny farmaka, nežádoucí účinky, ve výzkumech vidíme tendenci ideálně o nahrazení ketaminu jinou látkou s podobnými benefity, ale bez vedlejších účinků. Mezi tyto strategie patří:

- Látky s podobným mechanismem účinku jako ketamin

Selektivní inhibitory NR2B podjednotky NMDA receptoru (tyto receptory reagují odlišně oproti receptorům obsahujícím NR2A podjednotky⁸⁰) vyvolávají rychlé antidepressivní účinky⁸⁰; např.: Ro25-6981 dočasně aktivoval mTOR dráhu a zvýšil také hladiny synaptických proteinů, jako jsou PSD95 či synapsin 1 ⁹³. V nepřítomnosti antagonistů této podjednotky totiž aktivace NR2B glutamátem blokuje syntézu proteinů v neuronech ⁸⁰. Kromě inhibitorů NMDA receptoru byly antidepressivní účinky zaznamenány i u inhibitorů eEF2 kinázy ⁹⁸. Tyto látky by díky své selektivě měly u pacientů vyvolávat méně nežádoucích účinků.

- Potenciální vývoj neurochemicky úzce zacílený psychofarmak

Některá data naznačují, že antidepressivní účinek ketaminu je zprostředkován pouze bloádou klidové glutamatergní transmise ¹⁰⁷. Teoreticky by tedy bylo vhodné zablokovat selektivně tuto tonickou aktivitu a díky tomu by nedošlo k ovlivnění evokované (fázické) transmise. Možným řešením by bylo například nalezení či výroba specifických molekul, které by presynapticky blokovaly pouze tonickou transmisí.

- Účinné koadministrace ketaminu s jiným léčivem

Alternativou podání ketaminu samotného je spojení administrace ketaminu s jinou účinnou látkou za účelem snížení dávkování. Premedikace AMPA agonistou CX546 posiluje antidepressivní účinky ketaminu, protože aktivace AMPA receptorů je nepostradatelnou součástí ketaminem vyvolané antidepressivní odezvy ⁹⁹. Premedikace tramadolem^v (5 mg/kg) také posílila antidepressivní účinek

^t Anteriorní cingulum je zahrnuto např. v emočních procesech.

^u Glx = glutamát a glutamin

^v Tramadol je látka primárně působící přes opioidní receptory, která zvyšuje také plasmatické koncentrace serotoninu a norepinefrinu

ketaminu a navíc také v porovnání se samotným ketaminem (10 mg/kg) zvýšila hladiny mTOR u potkanů¹⁰⁹.

4. Závěr

Tato práce je stručným souhrnem využití ketaminu v psychiatrii, potvrzuje účinnost ketaminu jako antidepresiva a validitu ketaminem indukovaného modelu psychózy. Na tomto místě se pokusím shrnout a propojit tyto dvě hlavní oblasti a také naznačit jejich limitace.

Objev ketaminem vyvolaných antidepresivních účinků je považován za jeden z největších přínosů pro léčbu především farmakorezistentní deprese v posledních dekáдах. Momentálně používaná antidepresiva nedostačují a širší zavedení ketaminu do klinické praxe by přineslo benefity oproti konvenční léčbě. Ketamin reaguje na potřebu pokrýt nedostatky dosavadní farmakoterapie především díky rychlosti nástupu antidepresivních účinků. Oproti běžně používaným antidepresivům (ústup depresivních příznaků obvykle po 2-3 týdnech ⁷²) je nástup účinků ketaminu daleko rychlejší (desítky minut až hodiny) ⁹⁰. A ketamin také zabírá u pacientů ke konvenční léčbě rezistentních (funguje i u zhruba poloviny doposud farmakorezistentních pacientů) ⁸⁹. Ačkoliv má ketamin tyto nepopíratelné benefity v porovnání s běžnými antidepresivy, tendence výzkumů poukazují na fakt, že se stále hledají vhodnější a selektivnější farmaka s menšími vedlejšími účinky ^{98,80}. Některé vlastnosti představují totiž limitace jeho využití v psychiatrické praxi. Hlavní limitací plošného klinického využívání ketaminu je dlouhodobá neudržitelnost antidepresivního účinku. Výsledky studií prokázaly z klinického hlediska relativně krátkodobý antidepresivní účinek ketaminu ^{9, 15} (výjimečně byla pozorována dlouhodobá remise pacienta ⁸⁷). K prodloužení antidepresivního účinku by bylo možné použít opakovanou administraci ketaminu; experimentálně byl ale zjištěn rozvoj tolerance k antidepresivnímu účinku ketaminu ⁴⁴. Toto pozorování bylo provedeno na animálním modelu, je tedy třeba zjistit, zda podobný efekt vyvolává i u lidských subjektů. Pokud by se rozvoj tolerance u depresivních pacientů prokázal, bylo by nutné vyvinout schéma dávkování tak, aby k rozvoji tolerance nedocházelo. Zřejmě ideálním řešením by bylo najít vhodnou účinnou látku, která by efekt ketaminu prodlužovala natolik, aby rizika spojená s užíváním ketaminu (tolerance, možná závislost) byla minimalizována. Již byla zdokumentována koadministrace s dalšími farmaky, která byla efektivně prodlužovala antidepresivní účinky ^{109, 110}, v tomto ohledu je ale potřeba provést další výzkum. Ačkoliv účinek ketaminu byl ve většině případů pouze krátkodobý, pro pacienty, kteří byly doposud k léčbě rezistentní, může mít i tento účinek důležitý psychologický efekt; pacientům dává naději, že dosažení remise je pro ně možné. Alternativně by bylo možné ketamin používat jako doplněk k jiné antidepresivní léčbě. Velmi slibné jsou výsledky podávání ketaminu spolu s elektrokonvulzivní léčbou jak u depresivních, tak i u bipolárních pacientů ¹¹¹. Vedlejší účinky jsou jedním z nejzávažnějších argumentů, proč ketamin zřejmě nebude zaveden k širokému využití v léčbě deprese. Antidepresivní účinek ketaminu je spojen s jeho psychomimetickým působením ⁸⁴. Tento účinek může být pro jedince subjektivně sice nepříjemný, ale je relativně bezpečný. Zvláštní opatrnost je však třeba u jedinců s predispozicí k psychotickým onemocněním, kde by podání ketaminu mělo být kontraindikováno pro možný rozvoj (trigger) těchto onemocnění. V současné době neexistuje specifický test sloužící k odhadu rizika, kromě explorační osobní a rodinné anamnézy (genetická složka vloh k rozvoji schizofrenie). Odborná literatura ale naznačuje, že ke zjištění, jestli pacient není k tomuto stavu predisponovaný, by mohl sloužit test založený na principu tzv. mismatch negativity (MMN)^w. Tato EEG vlna vypovídá o schopnosti nervového systému modulovat vnější vjemy na základě vnitřního nastavení mozku. Slabší MMN před intoxikací predikovala silnější psychomimetický účinek ketaminu ¹¹². Toto pozorování lze hypoteticky vysvětlit následovně: jedinci s malými tzv. „priors“ (očekáváním reality na základě předchozí zkušenosti, čemuž odpovídá menší MMN), jsou náchylnější k silnějším psychomimetickým účinkům. Měřením MMN u pacientů s depresí by tak bylo možné teoreticky vybírat vhodné kandidáty k léčbě ketaminem. Další výzkum by musel prokázat, jaká MMN by byla pro antidepresivní léčbu ketaminem u pacientů výhodná a zároveň by nebyla riziková. Patologické změny vyvolané ketaminem představují další omezení jeho

^w MMN je negativnější elektrofyziologická odezva na odlišný stimul v sekvenci po sobě jdoucích shodných stimulů.

využití, byly totiž prokázány při dlouhodobém užívání ketaminu: u animálního modelu po 6 měsících podávání ketaminu došlo k neurotoxickým účinkům, zaznamenána byla zvýšená aktivace apoptotických kaskád¹¹³. Studie závislých uživatelů ketaminu poukazují na další patologické nervové změny (např. ve funkční konektivitě v prefrontálním kortexu těchto subjektů¹⁰. V těchto případech šlo ale o aplikaci ketaminu v kratších intervalech, než jak by probíhala potenciální antidepresivní léčba. Dále jsou zdokumentovány případy dlouhodobého zneužívání na ketaminu¹⁰. Ketamin vykazuje afinitu k dopaminovým receptorům²⁵, takže návykový potenciál zde existuje; sporadické případy závislosti na ketaminu byly zdokumentovány¹⁰. Potenciální klinická aplikace ketaminu by ale velice pravděpodobně neprobíhala denně, nýbrž v delších intervalech, ani rozvoj závislosti ani patologické změny mozku nejsou příliš pravděpodobné. Je třeba podotknout, že návykový potenciál je také mnohem menší než u běžně používaných léků, např. benzodiazepinů.

Schopnost přiblížit se farmakologickému modelu dokumentuje jeho validita - v preklinickém výzkumu rozlišuje trojího typu - konstrukční, fenomenologická a prediktivní. Psychóza je značně heterogenní onemocnění, je dokonce možné, že se jedná o skupinu onemocnění centrálního nervového systému, která se společně projevují jako komplexní obraz schizofrenie. V případě modelu psychózy je proto aproximace modelů obzvláště obtížná, jelikož psychózy jsou souborem onemocnění s velmi různorodou symptomatologií; je sice předpokládán obecný patofyziologický mechanismus jejich vzniku, ten ale doposud nebyl objasněn. Je tedy pravděpodobné, že jediné farmakum nám nemůže věrně zprostředkovat takto heterogenní nemoc.

Konstrukční validita popisuje schopnost modelu simulovat předpokládanou etiopatogenezi choroby, tedy vyvolat stejné změny, které jsou podkladem pro vznik onemocnění. K odhalování patofyziologických mechanismů této choroby ketamin podstatně přispěl; pomohl spolu s nálezy novějších studií o abnormalitách v glutamátergní systému revidovat dříve obecně přijímanou dopaminovou hypotézu schizofrenie, jelikož podkládá důležitost glutamátergního systému pro patofyziologii této choroby³⁰. Schopnost ketaminu vyvolávat v mozku změny, které způsobuje schizofrenie, jako je narušení funkce glutamátergního a GABAergního systému, je prokázána mnoha výzkumy⁶. Nicméně některé abnormality pozorované u pacientů se schizofrenií nebyly u ketaminu zdokumentovány. Studie porovnávající kognitivní schopnosti dlouhodobých „rekreačních“ uživatelů ketaminu a pacientů trpících schizofrenií neprokázala stejné deficity⁵³. Tento výsledek naznačuje, že ani chronické užívání ketaminu není dostatečně validním modelem pro simulaci komplexní poruchy vyšších nervových funkcí tak, jak ji můžeme pozorovat u schizofrenie.

Fenomenologická validita odkazuje na podobnost behaviorálních charakteristik modelu a příznaků onemocnění. Příznaky schizofrenie (pozitivní, negativní i kognitivní) jsou ketaminem velice přesvědčivě simulovány; i pacienti trpící schizofrenií subjektivně popisují shodu jimi pociťovaných symptomů během psychotického stavu a stavu, který jim navodil ketamin¹. Tato validita je ze všech tří ketaminem reprodukována zřejmě nejlépe.

Predikční validita charakterizuje, jestli jde u daného modelu léčit symptomy stejným způsobem jako u samotného onemocnění. Některé vzorce chování zvířat po podání ketaminu (hyperlokomoce, PPI deficit) lze potlačit podáním antipsychotik či jiných experimentálních (např. chlorpromazin, haloperidol, klozapin)¹¹⁴. Také ketaminem indukované psychomimetické účinky lze úspěšně potlačit podáním antipsychotik (např. aripiprazol)³⁸. Dále např. zjištění, že blokáda NADPH oxidázy udržuje normální funkci thalamu⁶², se zřejmě bude testovat v dalších studiích a je možné, že přinese farmakologicky zcela odlišnou antipsychotickou léčbu.

Lze uzavřít, že ketamin prokazatelně vhodným nástrojem pro testování funkčnosti nových antipsychotik a může přispět k odhalování patofyziologie schizofrenie.

Navzdory zdánlivé odlišnosti psychomimetických a antidepresivních účinků ketaminu se zdá, že jsou vyvolány na základě změn, které jsou mezi sebou propojené – účinnost ketaminu pozitivně koreluje s jeho psychomimetickým účinkem⁸⁴. Propsychotický a antidepresivní účinek ketaminu lze proto chápat jako dvě strany téže mince, podobně, jako tomu je u jiné psychedelika – psilocybinu¹¹⁵. Další studie se zřejmě na základě těchto zjištění budou věnovat zkoumání propojení těchto dvou

efektů, např. ve vztahu ke zjištění vhodné míry propsychotického účinku vzhledem k následující míře antidepresivní odpovědi. Tento výzkum by mohl být použit u výše zmíněného testu MMN jako prediktoru pro vhodnost léčby ketaminem.

Závěrem lze říci, že ketamin je zcela výjimečnou látkou. V medicíně je využíván pro své skvělé analgetické a anestetické vlastnosti, lékaře však také fascinuje zvláštním propojením napodobení jednoho z nejzávažnějších psychiatrických onemocnění a zároveň schopností zbavit deprese pacienty roky rezistentní k běžné antidepresivní léčbě během několika desítek minut.

Samotný fakt, že ketamin je v medicíně používán již přes čtyřicet let, obecně potvrzuje jeho bezpečnost, jak také zaznělo ve vyjádření Evropské psychiatrické asociace - EPA ke schválení ketaminu pro psychiatrické využití¹¹³. Zatím však nelze doporučit jeho široké využití např. jako antidepresiva první volby, neboť jeho nežádoucí vlastnosti jsou zřejmě větší než u konvenčně používaných antidepresiv. Pokud odhlédneme od klinické praxe, experimentální využití bylo významným přínosem pro psychiatrii – částečně odhalilo patofyziologii i molekulární mechanismy deprese i psychózy.

5. Literární zdroje

1. Lahti AC, Weiler MA, Michaelidis T, Parwani A, and Tamminga CA. Effects of Ketamine in Normal and Schizophrenic Volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(01):455-467.
2. Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Ketamine use, cognition and psychological wellbeing: A comparison of frequent, infrequent and ex-users with polydrug and non-using controls. *Addiction*. 2009;104(1):77-87.
3. Razoux F, Garcia R, Léna I. Ketamine, at a dose that disrupts motor behavior and latent inhibition, enhances prefrontal cortex synaptic efficacy and glutamate release in the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(3):719-727.
4. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:199-214.
5. Páleníček T, Fujáková M, Kutová M, Brunovský M, Bubeníková-valešová V, Horáček J. Kvantitativní EEG ve farmakologickém modelu psychózy. *Psychiatrie* 2007; 11(suppl 3):16-21.
6. Zhou Z, Zhang G, Li X. Loss of Phenotype of Parvalbumin Interneurons in Rat Prefrontal Cortex Is Involved in Antidepressant- and Propsychotic-Like Behaviors Following Acute and Repeated Ketamine Administration. *Molecular Neurobiology*. 2015;51:808-819.
7. Gigliucci V, Dowd GO, Casey S, Egan D, Gibney S, Harkin A. Ketamine elicits sustained antidepressant-like activity via a serotonin-dependent mechanism. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;228:157-166.
8. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, Kammerer WA, Quezado Z, Luckenbaugh DA, Salvatore G, Machado-Vieira R. A Randomized Add-on Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Archives of General Psychiatry*. 2010;67(8):793-802.
9. Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant Effects of Ketamine in Depressed Patients. *Biological Psychiatry*. 2000;3223(99):351-354.
10. Liao Y, Tang J, Fornito A, et al. Neuroscience Letters Alterations in regional homogeneity of resting-state brain activity in ketamine addicts. *Neuroscience Letters*. 2012;522(1):36-40.
11. Zugno AI, Chipindo H, Canevar L, Budni J, Castro de A, et al. Omega-3 fatty acids prevent the ketamine-induced increase in acetylcholinesterase activity in animal model of schizophrenia. *Life Sciences*. 2015;121:65-69.
12. Iosifescu DV, Chang LC, Jurdi RK AI, et al. Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry* 2013;170(10):1134-1142.
13. ECDD. Critical review of ketamine. *WHO Expert Committee on drug Dependence*. 2006. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4.3KetamineCritReview.pdf. (online, 14.8.2015)
14. Šóš P. Ketamin v léčbě depresivní poruchy. *Psychiatrie*. 2014;18(4):193-205.
15. Ibrahim L, Diazgranados N, Franco-chaves J, et al. Course of Improvement in Depressive Symptoms to a Single Intravenous Infusion of Ketamine vs Add-on Riluzole : Results from a 4-Week , Double-Blind , Placebo-Controlled Study. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(6):1526-1533.
16. Nelson CL, Burk JA, Bruno JP, Sarter M. Effects of acute and repeated systemic administration of ketamine on prefrontal acetylcholine release and sustained attention performance in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;161:168-179.

17. Páleníček T., Fujáková M., Brunovský M., Balíková M., Horáček J., Gorman I., Tylš F., Tišlerová B., Šoš P., Bubeníková-Valešová V., Hoschl C. K V. Balíková M., Horáček J., Gorman I., Tylš F., Tišlerová B., Šoš P., Bubeníková-Valešová V., Hoschl C. Electroencephalographic Spectral and Coherence Analysis of Ketamine in Rats : Correlation with Behavioral Effects and Pharmacokinetics. *Neuropsychobiology*. 2011;63:202-218.
18. Hashimoto K, Li S-x, Zhang J-ch. R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*. 2014;116:137-141
19. Clements JA, Nimmo W .and Grant IS. Bioavailability, Pharmacokinetics, and Analgesic Activity of Ketamine in Humans. *Journal of Pharmacological Sciences*. 1982;71(5):14-17.
20. Irwin SA, Iglewicz A, Nelesen A., et al. Daily Oral Ketamine for the Treatment of Depression and Anxiety in Patients Receiving Hospice Care : A 28-Day Open-Label Proof-of-Concept Trial. *Journal of Palliative Medicine*. 2013;16(8):958-965.
21. Chatterjee M, Verma R, Ganguly S, Palit G. Neurochemical and molecular characterization of ketamine-induced experimental psychosis model in mice. *Neuropharmacology*. 2012;63(6):1161-1171.
22. Campbell UC, Baccei CS, Correa LD, et al. Group II mGlu Receptor Activation Suppresses Norepinephrine Release in the Ventral Hippocampus and Locomotor Responses to Acute Ketamine Challenge. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:1622-1632.
23. Aalto S, Ihalaenen J, Hirvonen J, et al. Cortical glutamate-dopamine interaction and ketamine-induced psychotic symptoms in man. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;182(3):375-383.
24. Vyklíček V, Korinek M, Smejkalová T, et al. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiological Research*. 2014;63 (Suppl 1):191-203.
25. Kapur S, Seeman P. NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptors — implications for models of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 2002;7:837-844.
26. M. Fujáková, T. Páleníček, V. Bubeníková-Valešová et al. Ketamin - klinické a experimentální využití a zneužívání. *Psychiatrie*. 2010;1:47-53.
27. Fišar Z et al. *Vybrané Kapitoly Z Biologické Psychiatrie*. Grada Publishing; 2009.
28. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: An integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*. 2014;383(9929):1677-1687.
29. Janhunen S, Ahtee L. Differential nicotinic regulation of the nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic pathways: Implications for drug development. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2007;31(3):287-314.
30. Jones KS, Corbin JG, Huntsman MM. Neonatal NMDA Receptor Blockade Disrupts Spike Timing and Glutamatergic Synapses in Fast Spiking Interneurons in a NMDA Receptor Hypofunction Model of Schizophrenia. *Plos One*. 2014;9(10):1-10.
31. Hahn C, Wang H, Cho D, et al. Altered neuregulin 1 – erbB4 signaling contributes to NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Nature medicine*. 2006;12(7):824-829.
32. Moghaddam B, Javitt D. From Revolution to Evolution : The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and its Implication for Treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37:4-15.
33. Beneyto M, Kristiansen LV, Oni-Orisan A, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH. Abnormal glutamate receptor expression in the medial temporal lobe in schizophrenia and mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(9):1888-1902.

34. Maneta E, Garcia G. Psychiatric manifestations of Anti-NMDA receptor encephalitis: Neurobiological underpinnings and differential diagnostic implications. *Psychosomatics*. 2014;55(1):37-44.
35. Lo X, Artigas F, Adell A. Clozapine and olanzapine , but not haloperidol , suppress serotonin efflux in the medial prefrontal cortex elicited by phencyclidine and ketamine. *International journal of neuropsychopharmacology*. 2006;9:565-573.
36. Seeman P, Ko F, Tallerico T. Dopamine receptor contribution to the action of PCP , LSD and ketamine psychotomimetics. *Molecular Psychiatry*. 2005;10:877-883.
37. Miyamoto S, Leipzig JN, Lieberman JA, and Duncan GE. Effects of Ketamine , MK-801 , and Amphetamine on Regional Brain 2-Deoxyglucose Uptake in Freely Moving Mice. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22:400-412.
38. Leite J V., Guimarães FS, Moreira F. Aripiprazole, an atypical antipsychotic, prevents the motor hyperactivity induced by psychotomimetics and psychostimulants in mice. *European Journal of Pharmacology*. 2008;578(2-3):222-227.
39. Bachmann R, Komater M, Csomor PA, Stephan KE, Seifritz E, Vollenweider FX. Mismatch Negativity Encoding of Prediction Errors Predicts S -ketamine-Induced Cognitive Impairments. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37:865-875.
40. Páleníček T., Valešová-Bubeníková V. et al. Účinky selektivního antagonisty serotoninového 5-HT_{2C} receptoru SB242084 na lokomoci potkana v animálních modelech psychóz. *Psychiatrie*. 2006;10(suppl. 3):1-6.
41. Brody S, Geyer M, Arge CHL. Lamotrigine prevents ketamine but not amphetamine-induced deficits in prepulse inhibition in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;169(3-4):240-246.
42. Duan T, Tan J, Yuan Q, Cao J. Acute ketamine induces hippocampal synaptic depression and spatial memory impairment through dopamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;451-461.
43. Ma J, Leung LS. The supramammillo – septal – hippocampal pathway mediates sensorimotor gating impairment and hyperlocomotion induced by MK-801 and ketamine in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;191:961-974.
44. Pouget P, Wattiez N, Rivaud-péchoux S, Gaymard B. Rapid development of tolerance to sub-anaesthetic dose of ketamine : an oculomotor study in macaque monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;209:313-318.
45. Engin E, Treit D, Dickson CT. ANXIOLYTIC- AND ANTIDEPRESSANT-LIKE PROPERTIES OF KETAMINE IN BEHAVIORAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL ANIMAL MODELS. *Neuroscience*. 2009;161(2):359-369.
46. Konradi C, Heckers S. Molecular aspects of glutamate dysregulation : implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacology and Therapeutics*. 2003;97:153-179.
47. Hong LE, Summerfelt A, Wonodi I, Adami H, Buchanan RW, Thaker GK. Independent domains of inhibitory gating in schizophrenia and the effect of stimulus interval. *Am J Psychiatry*. 2007;164(1):61-65.
48. Oliveira L De, Fraga DB, Luca RD De, et al. Behavioral changes and mitochondrial dysfunction in a rat model of schizophrenia induced by ketamine. *Metab Brain Dis*. 2011;26:69-77.
49. Tylš F, Páleníček T, Fujáková M, et al. A COMPARISON OF ELECTROENCEPHALOGRAPHIC ACTIVITY IN SEROTONERGIC AND GLUTAMATERGIC MODELS OF PSYCHOSIS. In: *Abstract Book from 28th CINP Congress,; Stockholm, Sweden.*; :211.

50. Driesen NR, McCarthy G, Bhagwagar Z, et al. Relationship of resting brain hyperconnectivity and schizophrenia-like symptoms produced by the NMDA receptor antagonist ketamine in humans. *Molecular Psychiatry*. 2013;18:1199-1204.
51. Stone JM, Erlandsson K, Arstad E, et al. Relationship between ketamine-induced psychotic symptoms and NMDA receptor occupancy — a [¹²³ I] CNS-1261 SPET study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;401-408.
52. Kocsis B, Brown RE, Mccarley RW, Hajos M. Impact of Ketamine on Neuronal Network Dynamics : Translational Modeling of Schizophrenia-Relevant Deficits. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2013;19:437-447.
53. Morgan CJA, Huddy V, Lipton M, Curran HV, Joyce EM. Is Persistent Ketamine Use a Valid Model of the Cognitive and Oculomotor Deficits in Schizophrenia ? *British Psychological Society*. 2009;65(12):1099-1102.
54. Pehrson AL, Bondi CO, Totah NKB, Moghaddam B. The influence of NMDA and GABA A receptors and glutamic acid decarboxylase (GAD) activity on attention. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;225:31-39.
55. Jackson ME, Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the prefrontal cortex. *Neuroscience*. 2004;101(22):8467-8472.
56. Vernaleken I, Klomp M, Moeller O, et al. Vulnerability to psychotogenic effects of ketamine is associated with elevated D 2 / 3 -receptor availability. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013;16:745-754.
57. Dawson N, Morris BJ, Pratt J. Subanaesthetic ketamine treatment alters prefrontal cortex connectivity with thalamus and ascending subcortical systems. *Schizophrenia Bulletin*. 2013;39(2):366-377.
58. Nguyen R, Morrissey MD, Mahadevan XV, et al. Parvalbumin and GAD65 Interneuron Inhibition in the Ventral Hippocampus Induces Distinct Behavioral Deficits Relevant to Schizophrenia. *Journal of neuroscience*. 2014;34(45):14948-14960.
59. Yu H, Li Q, Wang D, et al. Mapping the central effects of chronic ketamine administration in an adolescent primate model by functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Neurotoxicology*. 2012;33:70-77.
60. Gonzalez-burgos G, Cho RY, Lewis D. Alterations in Cortical Network Oscillations and Parvalbumin Neurons in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2015;77(12):1031-1040.
61. Boley AM, Perez SM, Lodge DJ. A fundamental role for hippocampal parvalbumin in the dopamine hyperfunction associated with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2014;157(1-3):238-243.
62. Behrens MM, Ali SS, Dao DN, et al. Ketamine-Induced Loss of Phenotype of Fast-Spiking Interneurons Is Mediated by NADPH-Oxidase. *Science*. 2007;318:1645-1648.
63. Wang N, Zhang G, Liu X. Downregulation of Neuregulin 1-ErbB4 Signaling in Parvalbumin Interneurons in the Rat Brain May Contribute to the Antidepressant Properties of Ketamine. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2014;54:211-218.
64. Harrison PJ. Schizophrenia genes , gene expression , and neuropathology : on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*. 2005;10:40-68.
65. Morris HM, Volk DW, Mirnics K. Alterations in GABA-related transcriptome in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 2008;13:147-161.

66. Bitanirwe BKY, Woo T-UW. Transcriptional dysregulation of γ -aminobutyric acid transporter in parvalbumin-containing inhibitory neurons in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2014;220(3):1155-1159.
67. Smalla K, Mikhaylova M, Sahin J, et al. A comparison of the synaptic proteome in human chronic schizophrenia and rat ketamine psychosis suggest that prohibitin is involved in the synaptic pathology of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 2008;13:878-896.
68. Charliane F, Oliveira C De, Izabel M, et al. Behavioral alterations and pro-oxidant effect of a single ketamine administration to mice. *Brain Research Bulletin*. 2010;83:9-15.
69. Horáček J. et al. Regional brain metabolism as the predictor of performance on the Trail Making Test in schizophrenia. A 18-FDG PET covariation study. *Neuroendocrinol Lett*. 2006;27:587-594.
70. Gigante a. D, Andreazza a. C, Lafer B, Yatham LN, Beasley CL, Young LT. Decreased mRNA expression of uncoupling protein 2, a mitochondrial proton transporter, in post-mortem prefrontal cortex from patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Neuroscience Letters*. 2011;505(1):47-51.
71. Wang J-F, Shao L, Sun X, Young LT. Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disorders*. 2009;11(5):523-529.
72. Lam RW. Onset, time course and trajectories of improvement with antidepressants. *European Neuropsychopharmacology*. 2012;22(SUPPL3):492-498.
73. Scheidegger M, Walter M, Lehmann M, et al. Ketamine Decreases Resting State Functional Network Connectivity in Healthy Subjects: Implications for Antidepressant Drug Action. *PLoS One*. 2012;7(9):1-10.
74. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression An emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):63-77.
75. Chourbaji S, Vogt MA, Fumagalli F, et al. AMPA receptor subunit 1 (GluR-A) knockout mice model the glutamate hypothesis of depression. *The FASEB Journal*. 2008;22:3129-3134.
76. P. Skolnick, R.T. Layer, P Popik, C. Nowak, et al. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry*. 1996;29:23-26.
77. Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. Increased Levels of Glutamate in Brains from Patients With Mood Disorders. *Biological Psychiatry*. 2007;62:1310-1316.
78. Pittaluga A, Raiteri L, Longordo F, et al. Antidepressant treatments and function of glutamate ionotropic receptors mediating amine release in hippocampus. *Neuropharmacology*. 2007;53(1):27-36.
79. Pessoa L. On the relationship between emotion and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008;9(2):148-158.
80. Miller OH, Yang L, Wang C, et al. GluN2B-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine. *eLife*. 2014;3e03581:1-22.
81. Franceschelli A, Sens J, Herchick S, Thelen C, Pitychoutis PM. Sex differences. *Neuroscience*. 2015;290:49-60.
82. Popik P, Kos T, Sowa-ku M. Lack of persistent effects of ketamine in rodent models of depression. *Psychopharmacology*. 2008;198:421-430.

83. Becker A, Grecksch G. Ketamine-induced changes in rat behaviour: A possible animal model of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry*. 2004;28(8):1267-1277.
84. Sos P, Klirova M, Novak T, Kohutova B, Horacek J, Palenice T. Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression. *Neuroendocrinology Letters*. 2013;34(4):287-293.
85. J W. Murrough, D V. Iosifescu, L C. Chang, R K. Al Jurdi, Ch E. Green, A M. Perez, S Iqbal, S Pillemer, A Foulkes, A Shah, Dennis S. Charney, M.D.Sanjay J. Mathew, M.D. Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*. 2013;170:1134-1142.
86. J W. Murrough, A M. Perez, S Pillemer, Stern J, Paride MK. Rapid and Longer-Term Antidepressant Effects of Repeated Ketamine Infusions in Treatment-Resistant Major Depression. *Biological Psychiatry*. 2013;74:250-256.
87. aan Het Root M, Collins KA, Murrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS, Mathew SJ. Safety and Efficacy of Repeated-Dose Intravenous Ketamine for Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry*. 2009;67(2):139-145.
88. Liu R-J, Fuchikami M, Dwyer JM, Lepack AE, Duman RS, Aghajanian GK. GSK-3 inhibition potentiates the synaptogenic and antidepressant-like effects of subthreshold doses of ketamine. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(11):2268-2277.
89. Lapidus K, Levitch C, Perez A, et al. A Randomized Controlled Trial of Intranasal Ketamine In Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*. 2014;76:970-976.
90. Zarate, CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh D, Charney DS, Manji HK. A Randomized Trial of an N -methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major depression. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63:856-864.
91. Ballard ED, Ionescu DF, Voort JL Vande, et al. Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion : Relationship to reductions in depression and anxiety. *Journal of Psychiatric Research*. 2014;58:161-166.
92. Ballard ED, Voort J Vande, Luckenbaugh D a., et al. Suicidal ideation in the context of ketamine infusion: Relationship with depression and anxiety symptom clusters. *Comprehensive Psychiatry*. 2014;55(8):e45-e59 .
93. Nanxin Li, Boyoung Lee, Rong-Jian Liu, Mounira Banasr, Jason M. Dwyer, Masaaki Iwata, Xiao-Yuan Li, George Aghajanian, Ronald S. Duman. mTOR-Dependent Synapse Formation Underlies the Rapid Antidepressant Effects of NMDA Antagonists. *Science*. 2010;329:959-965.
94. Salvatore G, van der Veen JW, Zhang Y, et al. An investigation of amino-acid neurotransmitters as potential predictors of clinical improvement to ketamine in depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012;15(08):1063-1072.
95. Zarate Jr. CA, Brutsche N, Laje G, et al. Relationship of Ketamine ' s Plasma Metabolites with Response , Diagnosis , and Side Effects in Major Depression. *British Psychological Society*. 2012.
96. Salvatore G, Cornwell BR, Colon-Rosario V, et al. Increased Anterior Cingulate Cortical Activity in Response to Fearful Faces: A Neurophysiological Biomarker that Predicts Rapid Antidepressant Response to Ketamine. *Biological Psychiatry*. 2009;65(4):289-295.
97. Schmidt A, Komater M, Bachmann R, Seifritz E, Vollenweider F. The NMDA antagonist ketamine and the 5-HT agonist psilocybin produce dissociable effects on structural encoding of emotional face expressions. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;225(1):227-239.

98. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*. 2011;475(7354):91-95.
99. Zhou W, Wang N, Yang C, Li X-M, Zhou Z-Q, Yang J-J. Ketamine-induced antidepressant effects are associated with AMPA receptors-mediated upregulation of mTOR and BDNF in rat hippocampus and prefrontal cortex. *European Psychiatry*. 2014;29:419-423.
100. Tizabi Y, Bhatti BH, Manaye KF, Das JR, Akinfiresoye L.. Antidepressant-like effects of low ketamine dose is associated with increased hippocampal AMPA/NMDA receptor density ratio in female Wistar–Kyoto rats. *Neuroscience*. 2012;213:72-80.
101. Haile CN, Murrough JW, Iosifescu D V, et al. Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014;17(2):331-336.
102. Jr WCD, Sarasso S, Ferrarelli F, et al. Concomitant BDNF and sleep slow wave changes indicate ketamine-induced plasticity in major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013:301-311.
103. Rybakowski JK, Permoda-osip A, Skibinska M, Adamski R, Bartkowska- A. Single ketamine infusion in bipolar depression resistant to antidepressants : are neurotrophins involved ? *Human Psychopharmacology*. 2013;(November 2012):87-90.
104. Réus GZ, Geraldo F, Abelaira HM, et al. MAPK signaling correlates with the antidepressant effects of ketamine. *Journal of Psychiatric Research*. 2014;55:15-21.
105. Monteggia LM, Gideons E, Kavalali ET. The role of eukaryotic elongation factor 2 kinase in rapid antidepressant action of ketamine. *Biological Psychiatry*. 2013;73(12):1199-1203.
106. Sutton MA, Taylor AM, Ito HT, Pham A, Schuman EM. Postsynaptic Decoding of Neural Activity : eEF2 as a Biochemical Sensor Coupling Miniature Synaptic Transmission to Local Protein Synthesis. *Neuron*. 2007;55:648-661.
107. Atasoy D, Ertunc M, Moulder KL, et al. Spontaneous and Evoked Glutamate Release Activates Two Populations of NMDA Receptors with Limited Overlap. *The Journal of Neuroscience*. 2008;28(40):10151-10166.
108. Murrough JW, Wan L, Iacoviello B, et al. Neurocognitive effects of ketamine in treatment-resistant major depression : association with antidepressant response. *Psychopharmacology*. 2014;231:481-488.
109. Yang C, Li WY, Yu HY, et al. Tramadol pretreatment enhances ketamine-induced antidepressant effects and increases mammalian target of rapamycin in rat hippocampus and prefrontal cortex. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012;2012.
110. Wang X, Yang Y, Zhou X, et al. Propofol pretreatment increases antidepressant-like effects induced by acute administration of ketamine in rats receiving forced swimming test. *Psychiatry Research*. 2011;185(1-2):248-253.
111. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of adjunctive ketamine in electroconvulsive therapy : Efficacy and tolerability. *Journal of Psychiatric Research*. 2015;62:23-30.
112. Umbricht D, Koller R, Vollenweider FX, Schmid L. Mismatch negativity predicts psychotic experiences induced by NMDA receptor antagonist in healthy volunteers. *Biological Psychiatry*. 2002;51(5):400-406.
113. Sun L, Li Q, Li Q, et al. Chronic ketamine exposure induces permanent impairment of brain functions in adolescent cynomolgus monkeys. *Addiction Biology*. 2012;19:185-194.

114. Ma J, Tai SK, Leung LS. Ketamine-induced deficit of auditory gating in the hippocampus of rats is alleviated by medial septal inactivation and antipsychotic drugs. *Psychopharmacology*. 2009;206:457-467.
115. Tylš F. NEUROBIOLOGIE PSILOCYBINU VE VZTAHU K JEHO POTENCIÁLNÍMU TERAPEUTICKÉMU VYUŽITÍ. *Psychiatrie*. 2015;2:104-112.
116. European Psychiatric Association. EPA Position statement on Ketamine in psychiatric treatment and research. <http://www.europsy.net/wp-content/uploads/2015/03/EPA-Position-statement-on-Ketamine-in-psychiatric-treatment-and-research-as-of-06-03-2015.pdf> (online; 13.8.2015)

6. Ostatní zdroje

- Obr. 1 Fujaková M., Páleníček T., Bubeníková-Valešová V., et al. KETAMIN KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ VYUŽITÍ A ZNEUŽÍVÁNÍ. *Psychiatrie*. 2010;1:47-53
- Obr. 2 Höschl C., Libiger J., Švestka J., *Psychiatrie*, TIGIS s.r.o., 2004; druhé vydání, ISBN 80-900130-7-4; podle Carlsson 1995
- Obr. 3 Šóš P. Ketamin v léčbě depresivní poruchy. *Psychiatrie*. 2014;4:193-205; podle Duman et al., 2012